



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

Johan de Wit
T +31 (0)20 797 87 97

0530.2016021852

Datum 1 maart 2016
Betreft Rapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens

Onze referentie
2016021852

Geachte mevrouw Schippers,

Per brief van 6 november 2015 hebt u ons gevraagd om een drietal rapporten over fysio- en oefentherapie.

Onder verwijzing naar onze brief van 14 december 2015 (bijlage), bieden wij u hierbij het Rapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens aan.

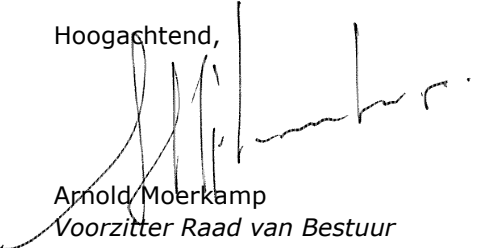
In dit rapport beschrijven wij de uitkomst van de beoordeling van gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens aan de stand van de wetenschap en praktijk. Zoals in onze eerdere brief aangegeven, gaan wij in dit rapport niet op de pakketcriteria noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid.

Wij concluderen dat een effectieve gesuperviseerde oefentherapie bij deze aandoening bestaat uit 29-46 behandelingen verspreid over een jaar, waarbij de behandel frequentie na een intensieve(re) startperiode geleidelijk wordt afgebouwd.

Wij hebben, overeenkomstig uw verzoek, op basis van een aantal aannamen berekend welke financiële consequenties de eventuele opneming van deze interventie in de basisverzekering. De (theoretische) opbrengst bedraagt € 21,5 miljoen op jaarbasis.

In welke mate deze opbrengst daadwerkelijk kan worden gerealiseerd, is afhankelijk van de wijze waarop deze interventie eventueel in de basisverzekering wordt opgenomen en van de manier waarop hierin de uitvoeringspraktijk vorm en inhoud aan wordt gegeven.

Hoogachtend,


Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen

Brief Zorginstituut Nederland
d.d. 14 december 2015 en
Rapport gesuperviseerde
oefentherapie bij
claudicatio intermittens

KOPIE



Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

Johan de Wit
T +31 (0)20 797 87 97

0530.2015156986

Datum 14 december 2015
Betreft Uitvoeringstoets substitutiemogelijkheden bij fysiotherapie

Onze referentie
2015156986

Geachte mevrouw Schippers,

Per brief van 6 november 2015 hebt u het Zorginstituut gevraagd om een uitvoeringstoets naar de substitutiemogelijkheden bij fysiotherapie. U verzoekt het Zorginstituut om een drietal adviezen, te weten:

1. een advies over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van de fysiotherapie in het Zvw-pakket (na de zomer 2016);
2. een advies over de mogelijke instroom van de eerste behandelingen fysiotherapie bij claudicatio intermittens (voor 1 april 2016);
3. een advies over de vergoeding vanuit de basisverzekering van de eerste behandelingen fysiotherapie bij artrose van heup en knie, reumatoïde aandoeningen en hernia met motorische uitval (begin 2017).

Aanleiding voor uw brief vormde het Algemeen Overleg Pakketmaatregelen van 18 juni 2015. Wij onderkennen, met u en met de vaste commissie, dat de wijze waarop fysio- en oefentherapie thans als te verzekeren prestatie is geformuleerd in de uitvoeringspraktijk leidt tot een aantal problemen in de toegankelijkheid van deze zorg, waaronder ongewenste substitutie naar duurdere zorgvormen. Een advies over de inrichting van de aanspraak fysio- en oefentherapie achten wij dan ook van groot belang.

De twee overige gevraagde adviezen betreffen de aanspraak op fysio- en de oefentherapie bij een viertal concrete aandoeningen. Feitelijk lopen deze vragen vooruit op het advies over de inrichting van de aanspraak.

De Adviescommissie Pakket (ACP) van het Zorginstituut heeft in haar vergadering van 27 november 2015 een eerste opzet van het plan van aanpak voor de uitvoeringstoets besproken. De ACP achtte het niet goed mogelijk om een uitspraak te doen over de aanspraak bij een specifieke aandoening (claudicatio intermittens) voordat ten principale is geadviseerd over de fysio- en oefentherapie in de Zvw. De ACP heeft de Raad van Bestuur van het Zorginstituut geadviseerd eerst het advies over de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie in de Zvw uit te brengen en pas daarna te rapporteren over deze zorgvorm bij specifieke aandoeningen.

Het uitbrengen van een dergelijk advies over wat de te verzekeren prestatie moet inhouden, is niet eenvoudig. Vragen over deze breed toegepaste zorgvorm die in dat advies moeten worden beantwoord zijn onder meer:

- Welke mogelijkheden zijn er om de aanspraak binnen de Zvw vorm te geven op een zodanige wijze dat gepast gebruik wordt bevorderd en ongepast gebruik wordt voorkomen?
- Op wijze welke interacteert de vormgeving van de aanspraak met een financierings-/bekostigingswijze met juiste prikkels?
- Waar begint en eindigt de eigen verantwoordelijkheid van burgers (zelfmanagement en voldoende bewegen) in relatie tot de vraag wat noodzakelijk te verzekeren zorg is en wat voor eigen rekening kan?
- Wanneer is er sprake van een ziektelast die een claim op de solidariteit rechtvaardigt en welke kosten kunnen voor rekening komen (naast het eigen risico) voordat een beroep op de solidariteit kan worden gedaan?

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
14 december 2015

Onze referentie
2015156986

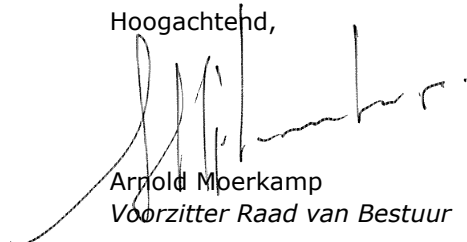
Tot slot spelen ook de betaalbaarheid en uitvoerbaarheid in deze advisering over de aanspraak fysio- en oefentherapie een belangrijke rol. Juist de (on)beheersbaarheid van de kosten van fysio- en oefentherapie is het verleden aanleiding geweest pakketbeperkingen door te voeren.

De werkzaamheden om te komen tot een advies over de (her)inrichting van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie hebben wij opgepakt. De eerste opzet van het plan van aanpak dat in de ACP is besproken, werken wij verder uit. In die verdere uitwerking betrekken wij vanzelfsprekend de relevante partijen.

De Raad van Bestuur van het Zorginstituut heeft, gehoord het advies van de ACP, besloten om, conform uw verzoek, wel voor 1 april 2016 een rapport uit te brengen over fysio- en oefentherapie (gesuperviseerde looptraining) bij claudicatio intermittens. In dat rapport zullen wij, gelet op de opmerking van de ACP over de tijdsvolgorde van de gevraagde adviezen, geen uitspraak doen over de vormgeving van de aanspraak.

Wij beantwoorden de vraag of de gesuperviseerde looptraining bij claudicatio intermittens voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Is de interventie voldoende bewezen effectief? Ook brengen wij, deels op basis van enkele aannamen, de mogelijke substitutie-effecten in beeld van de eventuele opnemings van deze interventie in de basisverzekering.

Hoogachtend,



Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Rapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens

Datum 1 maart 2016
Status Definitief

Colofon

| | |
|-----------------|---|
| Projectleider | Johan de Wit |
| Volgnummer | 2015145728 |
| Opdracht | Beoordeel of gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en breng de substitutie-effecten in beeld van eventuele opneming van deze interventie in de basisverzekering |
| Opdrachtgever | Paula Polman, manager Zorg Dichtbij |
| Opdrachtnemer | Johan de Wit, adviseur Zorg Dichtbij |
| Contactpersoon | Johan de Wit +31 (0)20 797 87 97 |
| Auteur(s) | Marij van Eijndhoven, Lotte Hermsen en Johan de Wit |
| Afdeling | Sector Zorg |
| Uitgebracht aan | de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport |

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—7

| | |
|----------|---|
| 1 | Inleiding—9 |
| 1.1 | Uitvoeringstoets—9 |
| 1.2 | Aanleiding—9 |
| 1.3 | Aanpak Zorginstituut—10 |
| 1.3.1 | Advies over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van het Zvw-pakket—10 |
| 1.3.2 | Advisering over gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens—10 |
| 1.3.3 | Onderzoek—11 |
| 1.4 | Opbouw van dit rapport—11 |
| 2 | Gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens—13 |
| 2.1 | Claudicatio intermittens—13 |
| 2.1.1 | Beschrijving van de aandoening—13 |
| 2.1.2 | (Patho)fysiologie—13 |
| 2.1.3 | Prevalentie en incidentie—13 |
| 2.1.4 | Klachten—14 |
| 2.1.5 | Diagnose—14 |
| 2.1.6 | Spontaan beloop—14 |
| 2.1.7 | Stepped care behandeling—14 |
| 2.1.8 | Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—14 |
| 2.2 | Gesuperviseerde oefentherapie—15 |
| 2.2.1 | Inleiding—15 |
| 2.2.2 | Werkingsmechanisme gesuperviseerde oefentherapie—15 |
| 3 | Beoordelingswijze Zorginstituut—17 |
| 3.1 | Beoordelingswijze stand van de wetenschap en praktijk—17 |
| 3.1.1 | Werkwijze—17 |
| 3.1.2 | Proces—17 |
| 4 | Uitkomsten onderzoek effectiviteit gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens—19 |
| 4.1 | Richtlijnen—19 |
| 4.1.1 | Nationaal en internationaal—19 |
| 4.1.2 | Methodologische kwaliteit van de richtlijnen—19 |
| 4.1.3 | Aanbevelingen in de richtlijnen met wetenschappelijke onderbouwing—20 |
| 4.2 | Standpunten van verzekeraars—21 |
| 4.3 | Lopende studies—22 |
| 4.4 | Zoeken en selecteren van evidence/informatie—22 |
| 4.4.1 | Inleiding en vraagstelling—22 |
| 4.4.2 | Patiëntenpopulatie en setting—23 |
| 4.4.3 | Comparator—23 |
| 4.4.4 | Uitkomstmaten—23 |
| 4.4.5 | Minimaal vereist klinisch relevant verschil in uitkomst—23 |
| 4.4.6 | Minimaal vereiste follow-up periode—23 |
| 4.4.7 | Passend bewijsprofiel—23 |
| 4.5 | Opzet systematisch review door ME-TA—23 |
| 4.5.1 | Inleiding—23 |
| 4.5.2 | Zoekstrategie en selectie literatuur—23 |

| | |
|----------|---|
| 4.5.3 | Selectiecriteria—24 |
| 4.6 | Resultaten systematische review ME-TA rapport—24 |
| 4.6.1 | Resultaten literatuursearch—24 |
| 4.6.2 | Kenmerken van de studies—24 |
| 4.6.3 | Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs—24 |
| 4.6.4 | Uitkomsten toepassing GRADE-methode op cruciale uitkomstmaten—25 |
| 4.6.4.1 | Maximale loopafstand—25 |
| 4.6.4.2 | Kwaliteit van leven—27 |
| 4.6.5 | Uitkomsten toepassing GRADE-methode op belangrijke uitkomstmaten—28 |
| 4.6.5.1 | Pijnvrije loopafstand—28 |
| 4.6.5.2 | Mortaliteit—28 |
| 4.6.5.3 | Operatieve interventies—28 |
| 4.6.5.4 | Compliance—29 |
| 4.7 | Conclusie ME-TA—29 |
| 5 | Bespreking uitkomsten onderzoek en conclusie Zorginstituut—31 |
| 5.1 | Inleiding—31 |
| 5.2 | Bespreking effectiviteit op cruciale en belangrijke uitkomstmaten—31 |
| 5.2.1 | Maximale loopafstand—31 |
| 5.2.2 | Kwaliteit van leven—32 |
| 5.3 | Bespreking van andere relevante aspecten—32 |
| 5.3.1 | Rationale achter interventie en consensus—32 |
| 5.3.2 | Aanvullende literatuur—32 |
| 5.3.3 | Rol van de fysio- en oefentherapeut bij gesuperviseerde oefentherapie—33 |
| 5.3.4 | Stepped care behandeling—34 |
| 5.3.5 | Veiligheid van de interventie—35 |
| 5.4 | Bespreking inhoud en omvang van de interventie—35 |
| 5.4.1 | Aard van de interventies—35 |
| 5.4.2 | Omvang gesuperviseerde oefentherapie—36 |
| 5.5 | Conclusie Zorginstituut—36 |
| 6 | Substitutie-effecten—39 |
| 6.1 | Inleiding—39 |
| 6.2 | Gehanteerde uitgangspunten—39 |
| 6.2.1 | Kosten—39 |
| 6.2.2 | Opbrengsten—39 |
| 6.2.2.1 | Opbrengst eventueel verwijderen aandoening claudicatio intermittens van chronische lijst—39 |
| 6.2.2.2 | Opbrengst mogelijke afname aantal invasieve behandelingen—40 |
| 6.3 | Berekening substitutie-effect—40 |
| 7 | Consultatie belanghebbende partijen—43 |
| 7.1 | Geconsulteerde partijen—43 |
| 7.2 | Ontvangen reacties—43 |
| 8 | Conclusie Zorginstituut—49 |
| 8.1 | Inleiding—49 |
| 8.2 | Effectiviteit gesuperviseerde oefentherapie—49 |
| 8.3 | Substitutie-effecten—49 |
| 8.4 | Tot slot—50 |

- Bijlage 1: Brief minister van VWS (6 november 2015)**
- Bijlage 2: Beschouwing van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie**
- Bijlage 3: Rapport ME-TA**
- Bijlage 4: Referenties**
- Bijlage 5: Indeling niveau van bewijs en aanbevelingen per richtlijn**
- Bijlage 6: Overzicht van standpunten**
- Bijlage 7: Overzicht studies en meetmomenten**
- Bijlage 8: Reacties belanghebbende partijen**

Samenvatting

In dit rapport beantwoorden wij de vraag of gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en brengen wij de mogelijke substitutie-effecten van de eventuele opname van deze interventie in de basisverzekering in beeld. We zien vooralsnog af van een toetsing aan de pakketcriteria noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid, omdat dat deel van de beoordeling vooruit loopt op de advisering over de inrichting van de (integrale) te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie.

De minister van VWS heeft het Zorginstituut gevraagd een drietal adviezen uit te brengen over de substitutiemogelijkheden bij fysiotherapie. Het gaat, naast de gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens (advies voor 1 april 2016), om een advies over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van de (integrale) te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie (advies na de zomer van 2016) en om een advies over de vergoeding vanuit de basisverzekering van de eerste behandelingen fysiotherapie bij artrose van heup en knie, reumatoïde aandoeningen en hernia met motorische uitval (advies begin 2017).

Wij concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van niet-gesuperviseerd oefenen als effectieve behandeling kan worden beschouwd bij claudicatio intermittens. Gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met claudicatio intermittens voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Op basis van de onderzochte literatuur en de meta-analyses kunnen we geen harde conclusies trekken over de meest optimale vorm en duur van gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met claudicatio intermittens. Echter, in de KNGF-richtlijn is een onderbouwd voorstel gedaan voor een behandelingschema met een range van 29-46 behandelingen, dat de ruimte biedt aan de professional om de patiënt in een afgebakende periode te ondersteunen in het bereiken van de gestelde behandeldoelen en zelfmanagement te bevorderen.

Daarom concludeert het Zorginstituut dat effectieve gesuperviseerde oefentherapie bestaat uit 29-46 behandelingen verspreid over een jaar, waarbij de behandeldoelen zoals beschreven in de KNGF-richtlijn worden nageleefd. Na een intensieve(re) startperiode van gesuperviseerde oefentherapie, wordt de behandelfrequentie geleidelijk afgebouwd, met als doel uiteindelijk te komen tot een zelfstandige voortzetting van het oefenen. Gelet op de patiëntengroep, zal de afbouw van de behandelfrequentie niet voor iedereen gelijk zijn. Het is daarom van belang bij de eventuele opname van deze interventie in de basisverzekering een zekere flexibiliteit in de afbouw van de behandelfrequentie te borgen.

Voor de raming van de (theoretische) substitutie-effect hebben wij rekening gehouden met gemiddeld 37 behandelingen gesuperviseerde oefentherapie. Tegenover de kosten die gemoeid zijn met het eventueel opnemen van deze interventie in de basisverzekering, staat een grotere kostenbesparing door de afname van de kans op een invasieve behandeling en door het eventueel schrappen van de aandoening claudicatio intermittens (Fontaine 2) van de zogenoemde chronische lijst.

De opbrengst van de eventuele opname van gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens in de basisverzekering bedraagt € 21,5 miljoen op jaarbasis.

In welke mate deze opbrengst ook daadwerkelijk wordt gerealiseerd, is mede afhankelijk van de wijze waarop aan de gesuperviseerde oefentherapie in de regelgeving en in de uitvoeringspraktijk vorm en inhoud wordt gegeven.

Zoals hiervoor aangegeven, brengen wij eind 2016 een advies uit over (her)inrichting van de (integrale) te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie. Dat advies zal ook effect hebben op de interventie gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens.

1 Inleiding

1.1 Uitvoeringstoets

Op 6 november 2015 heeft de minister van VWS het Zorginstituut gevraagd om een drietal adviezen over de substitutiemogelijkheden bij fysiotherapie (bijlage 1).

Het betreft:

1. een advies over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van de fysiotherapie in het Zvw-pakket (na de zomer 2016);
2. een advies over de mogelijke instroom van de eerste behandelingen fysiotherapie bij claudicatio intermittens (voor 1 april 2016);
3. een advies over de vergoeding vanuit de basisverzekering van de eerste behandelingen fysiotherapie bij artrose van heup en knie, reumatoïde aandoeningen en hernia met motorische uitval (begin 2017).

1.2 Aanleiding

Aanleiding voor de brief van de minister vormde het Algemeen Overleg Pakketmaatregelen van 18 juni 2015. In dat overleg heeft de vaste commissie de aandacht van de minister gevraagd voor het feit dat de huidige vormgeving van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie kan leiden tot substitutie naar duurder vormen van zorg. Als voorbeeld werd genoemd de fysio- en oefentherapie bij claudicatio intermittens, waarbij het feit dat de eerste 20 behandelingen fysio- en oefentherapie niet in de basisverzekering zitten, zou leiden tot een ongewenste substitutie naar zwaardere vormen van zorg, bijvoorbeeld operaties en ziekenhuisopnamen.

Naar ons oordeel heeft de problematiek die op het terrein van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie speelt, vooral betrekking op de toegankelijkheid van deze zorg. Deze problematiek is breder dan alleen de ongewenste substitutie naar zwaardere zorgvormen. Voor de goede orde: wij spreken in dit rapport verder over fysio- en oefentherapie, omdat in de te verzekeren prestatie geen onderscheid is aangebracht tussen deze beide zorgvormen.

De oorsprong van deze problematiek ligt onder meer in pakketingrepen die sinds medio jaren negentig van de vorige eeuw hebben plaatsgevonden vanuit het oogpunt van kostenbeheersing. In bijlage 2 geven wij een beschouwing van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie.

Er zijn meerdere factoren die van invloed zijn op de toegankelijkheid van fysio- en oefentherapie en die ieder op zich, maar vooral ook in samenhang, een drempel kunnen opwerpen voor gepast gebruik van zorg. Het gaat onder meer om:

- het (voor volwassenen) voor eigen rekening (inclusief aanvullende verzekering) komen van de eerste 20 behandelingen van de aandoeningen die op de zogenoemde chronische lijst staan;
- het in geheel niet vergoeden van fysio- en oefentherapie (voor volwassenen) voor aandoeningen die niet op de chronische lijst staan;
- de legitimatie waarom sommige chronische aandoeningen wel op de lijst staan en andere niet;
- vragen over de inhoud, omvang en het effect van fysio- en oefentherapeutische interventie;

- onvoldoende duidelijkheid over wanneer fysio- en oefentherapie nog onderdeel is van de medisch-specialistische interventie (en dus ook als zodanig moet worden bekostigd) en wanneer de eerste lijn aan zet is;
- het niet of onvoldoende van de grond komen van initiatieven voor multidisciplinaire eerstelijnszorg door het ontbreken van de vergoeding van fysio- en oefentherapie;
- de cumulatie van de eigen betalingen en de invoering en verhoging van het eigen risico (sinds 2008, daarvoor was sprake van een no-claimkorting);
- de afname van de dekking van aanvullende verzekeringen voor fysio- en oefentherapie en de afname van het aantal mensen dat zich aanvullend verzekert (voor het totaal aantal behandeling dat voor eigen rekening komt).

De vraag van de minister over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van de fysio- en oefentherapie in het Zvw-pakket, vloeit voort uit de hiervoor geschetste problematiek.

1.3 Aanpak Zorginstituut

1.3.1 Advies over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van het Zvw-pakket
Wij hebben de vraag van de minister over de toekomstige inrichting van het pakket als volgt geadresseerd: 'hoe zorgen we ervoor dat de fysio- en oefentherapie toegankelijk is voor de mensen die er het meeste baat bij hebben en de kosten beheersbaar blijven. De (on)beheersbaarheid van het gebruik van fysio- en oefentherapie was eerder immers een reden om in te grijpen in de aanspraak.

De centrale vraag is hierbij: wat houdt de fysio- en oefentherapeutische interventie precies in en bij welke aandoeningen is het nodig deze zorg te verzekeren.

Wij achten deze 'basale' benadering van groot belang om te voorkomen dat we per aandoening de aanspraak op fysio- en oefentherapie in wet- en regelgeving opnemen. Dat is niet de benadering zoals met de Zvw is beoogd en een dergelijke benadering wordt ook voor andere behoeften aan geneeskundige zorg niet gehanteerd. De werkzaamheden om te komen tot dit advies over noodzakelijk te verzekeren fysio- en oefentherapie zijn wij inmiddels gestart.

De adviezen die de minister vraagt over fysio- en oefentherapie bij artrose van heup en knie, reumatoïde aandoeningen en hernia met motorische uitval (paragraaf 1.1, onder 3), zullen wij uitbrengen na ons advies over de (her)inrichting van het te verzekeren pakket. Waar mogelijk zullen wij de werkzaamheden om tot deze adviezen te komen, zoveel mogelijk parallel laten lopen.

1.3.2 Advisering over gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens
De specifieke vraag van de minister om aan de hand van de vigerende pakketcriteria voor 1 april 2016 te adviseren over de mogelijke opname van de eerste behandelingen fysio- en oefentherapie in het verzekerde pakket bij claudicatio intermittens, loopt feitelijk vooruit op de advisering over de (her)inrichting van de te verzekeren prestatie. De Adviescommissie Pakket (ACP) van het Zorginstituut heeft daarom geadviseerd pas te rapporteren over specifieke aandoeningen, nadat het advies over de (her)inrichting van de te verzekeren prestatie is uitgebracht.

Mede gelet op het advies van de ACP, hebben wij besloten ons in dit rapport te beperken tot het beantwoorden van de vraag of gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Is de interventie voldoende effectief? Ook brengen wij, deels op basis van enkele aannamen, de mogelijke (theoretische) substitutie-effecten in beeld van de eventuele opname van deze interventie in de basisverzekering. Daarmee zien wij af van een beoordeling van de gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens aan de pakketcriteria noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid.

Bij de totstandkoming van dit rapport heeft het Zorginstituut verbinding gelegd met zijn programma Zinnige Zorg. In het kader van dat programma voeren wij een verdiepend onderzoek uit naar de zorg voor perifeer arterieel vaatlijden (PAV) en in het bijzonder claudicatio intermittens. Het doel van deze verdiepingsstudie is om het verbeterpotentieel van de zorg rondom claudicatio intermittens in kaart te brengen en de wijze waarop verbetering kan worden bereikt zo concreet mogelijk te maken in samenspraak met partijen. Van de informatie die in het kader van dit verdiepingsonderzoek is verzameld, is in dit rapport over gesuperviseerde oefentherapie gebruik gemaakt. Het verdiepingsonderzoek naar de zorg voor perifeer arterieel vaatlijden verschijnt naar verwachting in het tweede kwartaal van 2016.

1.3.3

Onderzoek

Wij hebben onderzoeksbureau ME-TA (Medical Evaluation & Technology Assessment) opdracht gegeven een systematische review uit te voeren naar de studies over het effect van gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van niet-gesuperviseerd oefenen. Het onderzoeksrapport van ME-TA treft u aan als bijlage 3.

1.4

Opbouw van dit rapport

In hoofdstuk twee besteden wij aandacht aan de aandoening claudicatio intermittens en aan de interventie gesuperviseerde oefentherapie. Na een algemene beschrijving van onze beoordelingswijze in hoofdstuk drie, presenteren wij in hoofdstuk vier de uitkomsten van het onderzoek naar de beoordeling van de effectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens. In hoofdstuk vijf bespreekt het Zorginstituut die uitkomsten en komen wij tot onze conclusie. In hoofdstuk zes geven wij een raming van de substitutie-effecten die kunnen worden bereikt wanneer de beoordeelde interventie tot de verzekerde zorg zou gaan behoren.

Het Zorginstituut verwoordt en behandelt in hoofdstuk zeven de ontvangen reacties op het conceptrapport. In hoofdstuk acht komt het Zorginstituut tot zijn besluit.

2 Gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens

2.1 Claudicatio intermittens

2.1.1 *Beschrijving van de aandoening*

We spreken van claudicatio intermittens als er sprake is van pijn bij het lopen in de kuit, dijbeen of bil die na korte tijd rusten weer verdwijnt, zodat de patiënt weer een stukje verder kan lopen. Claudicatio intermittens wordt ook wel 'etalagebenen' genoemd; voor een etalage in een winkelstraat kan het stilstaan goed gecamoufleerd worden.

Perifeer arterieel vaatlijden is een klinische manifestatie van hart –en vaatziekten. Het gaat hierbij om atherosclerose in de arteriën naar de onderste extremiteiten, de stroomgebieden van de beide a. iliacaes communes (NHG-standaard). De ernst van perifeer arterieel vaatlijden kan op basis van klachten en symptomen worden ingedeeld in de volgende klassieke klinische classificatie van Fontaine:

- stadium 1 of PAV1: er is wel een vernauwing, maar er zijn geen klachten;
- stadium 2 of PAV2: claudicatio intermittens; bij inspanning zijn er klachten;
- stadium 3 of PAV3: ischemische rustpijn; ook in rust zijn er klachten;
- stadium 4 of PAV4: ischemische ulcera of gangreen; er ontstaan niet-genezende wonden, necrose of gangreen. In dit stadium is er gevaar voor amputatie.

Atherosclerose beperkt zich niet tot de vaten in de benen, maar is vrijwel altijd ook aanwezig in andere bloedvaten. Hierdoor hebben patiënten met perifeer arterieel vaatlijden, waaronder claudicatio intermittens, een drie- tot viermaal verhoogde prevalentie van cardiale en/of cerebrovasculaire ziekten en een twee- tot driemaal verhoogde kans op cardiovasculaire sterfte in vergelijking met mensen zonder perifere vaatziekte (NHG-standaard).

Risico-indicatoren voor een slechter beloop van perifeer arterieel vaatlijden, waaronder claudicatio intermittens, zijn hogere leeftijd, familiale belasting voor hart- en vaatziekten, roken, ernst van klachten, aanwezigheid van vernauwing op meerdere niveaus, coronaire en cerebrovasculaire aandoeningen, diabetes mellitus en een lage enkel-arm index (NHG-standaard).

2.1.2 *(Patho)fysiologie*

Perifeer arterieel vaatlijden is een manifestatie van gegeneraliseerde atherosclerose. Hierbij verliezen de arteriën in het been hun elasticiteit en worden stugger en dikker. Door afzetting van vetten en kalk, kan de binnenkant van de arterie beschadigd raken, het lumen smaller worden door plaquevorming, een vernauwing (oftewel stenose) ontstaan en de bloeddorstrooming minder worden. Soms kan dit zelfs tot een totale afsluiting (occlusie) van de slagader leiden.

2.1.3 *Prevalentie en incidentie*

Claudicatio intermittens komt meer voor op hogere leeftijd. In de leeftijdsklasse van 55 tot 59 jaar is de prevalentie 7% wat oploopt naar meer dan 50% bij mensen ouder dan 85 jaar. Er zijn in Nederland rond de 85.000 55-plussers met claudicatio intermittens. Het is een kwetsbare populatie met een drie- tot viermaal verhoogde prevalentie van cardiale- en cerebrovasculaire ziekten en een twee- tot driemaal verhoogde kans op cardiovasculaire sterfte. Zij zijn blijvend aangewezen op zorg voor hun chronische aandoening, dat wil zeggen cardiovasculair risicomanagement.

In 2012 vonden er meer dan 2500 ziekenhuisopnamen plaats (man 60%, vrouw 40%), qua duur gemiddeld 5,5 dagen. Vijf jaar na de eerste ziekenhuisopname is meer dan 30% overleden, waarvan de helft aan een hart -of vaatziekte (Hartstichting 2014)².

2.1.4 *Klachten*

Een typische klacht die de patiënt met claudicatio intermittens omschrijft, is pijn, soms als een moe en stijf gevoel of als krampen, in de beenspieren (bil, dijbeen, kuit), die optreedt bij lopen. De pijn is zelden hevig. Bij stilstaan verdwijnen de klachten, maar bij het verder lopen komen de klachten terug. Als de patiënt sneller loopt of een heuvel op gaat, ontstaan de klachten eerder. Meestal zijn er geen klachten bij zitten of staan. Soms is er een eenzijdig koudegevoel in de voet. Andere klachten die wijzen op een slechte doorbloeding van de benen zijn koude voeten, verdwijnen van de onderhuidse vetlaag in de benen, verdwijnen van haargroei, verdikking van de teennagels, langzamer groeien van de nagels en een verminderd gevoel of geen gevoel in de benen.

2.1.5 *Diagnose*

De diagnostiek voor claudicatio intermittens start in het algemeen met een anamnese (bevragen klachten, verwachtingen en aanwezigheid risicofactoren), een lichamelijk onderzoek van de benen, voeten en arteriën en het bepalen van de enkel-arm index (NHG-standaard). De arts meet met een eenvoudig doppler-flowapparaat de systolische bloeddruk aan de enkel en de arm in rust en kan op basis van deze waardes een enkel-arm index bepalen. Aanvullend kan dit uitgevoerd worden na inspanning op bijvoorbeeld een loopband (NVvH-richtlijn).

2.1.6 *Spontaan beloop*

Claudicatio intermittens heeft een wisselend klachtenpatroon en is een chronisch recidiverende aandoening. Echter, claudicatio intermittens is doorgaans weinig progressief. Bij 70-80% van de patiënten met claudicatio intermittens blijft er sprake van stadium 2 claudicatio intermittens. Bij 10-20% van de gediagnosticeerde patiënten met claudicatio intermittens verergeren de symptomen binnen 5 jaar en bij 5-10% ontwikkelen patiënten kritieke ischemie (NICE-richtlijn). In het laatste geval stroomt er zo weinig bloed naar de benen, dat lopen bijna onmogelijk wordt en er zelfs in rust pijn aan de benen en/of voeten is en wondjes of zweertjes optreden op aan de voeten.

2.1.7 *Stepped care behandeling*

De behandeling van claudicatio intermittens vindt bij voorkeur plaats aan de hand van het stepped care principe, dat inhoudt dat gestart wordt met een conservatieve behandeling. Pas als deze aanpak onvoldoende resultaat oplevert, kan worden opgeschaald naar een invasieve behandeling. Het conservatieve behandeltraject voor patiënten met claudicatio intermittens bestaat in eerste instantie uit het behandelen van cardiovasculaire risicofactoren en looptraining:

- cardiovasculair risicomanagement: diagnostiek, behandeling en follow-up van de risicofactoren voor hart -en vaatziekten, inclusief leefstijladvisering en begeleiding van patiënten met een verhoogd risico op ziekte of sterfte door hart- en vaatziekten;
- het verbeteren van de loopafstand. Bij patiënten met claudicatio intermittens is aangetoond dat conservatieve behandeling, waarbij patiënten worden gestimuleerd om veel te lopen, leidt tot verbetering van de maximale loopafstand en kwaliteit van leven.

2.1.8 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Het primaire behandelgoal bij claudicatio intermittens is het verbeteren van de

loopafstand en daarmee de kwaliteit van leven. Patiënten ontvangen tenminste een advies van de behandelend arts om te gaan lopen of een gestructureerd thuisgebaseerd oefenprogramma te doorlopen (zonder supervisie).

Een loopadvies kan er als volgt uit zien:

- het wandeltempo hoog genoeg opvoeren waardoor klachten worden opgeroepen;
- wandel tot de klachten optreden;
- rust uit tot de klachten verdwenen zijn;
- herhaal dit een paar keer gedurende 15 tot 30 minuten;
- doe de wandeloefening drie keer per dag.

2.2 Gesuperviseerde oefentherapie

2.2.1 Inleiding

Er is steeds meer bewijs voorhanden dat lopen onder begeleiding van een fysio- of oefentherapeut effectiever is dan een loopadvies alleen.^{5;6} In de KNGF-richtlijn worden de volgende hoofddoelen van de oefentherapeutische behandeling beschreven: het in staat stellen van de patiënt om de door hem gewenste activiteiten en participatie te kunnen uitvoeren, het beïnvloeden van risicofactoren voor atherosclerose, het aanleren van een toenemende mate van zelfstandigheid en zelfmanagement in de training, het onderhouden van een actieve leefstijl en het verbeteren van kwaliteit van leven.⁷ Vanaf het begin van de behandeling is het hierbij van belang dat er informatie en voorlichting gegeven wordt ter bevordering van ziekte-inzicht, zodat de patiënt het belang gaat inzien van deze interventie. De KNGF-richtlijn presenteert een voorbeeld van een behandelingschema bij patiënten met claudicatio intermittens (zie tabel 1), waarbij het totaal uitkomt op 29 tot 46 behandlesessies.

Tabel 1 KNGF-richtlijn: voorbeeld van een behandelingschema⁷

| Fase | Behandelfrequentie | Duur fase | Aantal behandelingen |
|---------------------|--------------------|-----------|----------------------|
| Startfase | 3 maal per week | 4 weken | 12 |
| Zelf-/trainingsfase | 1-2 maal per week | 8 weken | 8-16 |
| Onderhoudsfase | 1-2 maal per maand | 40 weken | 9-18 |

In Nederland is een vorm van gesuperviseerde oefentherapie stapsgewijs, op basis van wetenschappelijke onderbouwing, ontwikkeld. Deze vorm van gesuperviseerde oefentherapie wordt steeds breder toegepast en gestimuleerd door een landelijk multidisciplinair platform, namelijk Claudicationet (www.claudicationet.nl). De bij Claudicationet aangesloten fysio- en oefentherapeuten zijn specifiek geschoold en volgen bijscholing voor perifere arterieel vaatlijden, het herkennen van alarmsymptomen en het toepassen van behandelprotocollen voor looptherapie al dan niet in combinatie met het geven van leefstijladviezen.

2.2.2 Werkingsmechanisme gesuperviseerde oefentherapie

Voor patiënten met claudicatio intermittens lijkt lopen de meest efficiënte manier van bewegen. Dit verbetert de algehele conditie, activeert het herstellend vermogen van het lichaam en verbetert de bloedtoevoer naar de benen. Hier liggen verschillende mechanismen aan te grondslag: vergroting en activering van al aanwezige collateralen, vorming van nieuwe bloedvaten vanuit bestaande bloedvaten (angiogenese), betere bloeddorstrooming, betere stofwisseling in de

spieren en een betere loophouding waardoor het lichaam andere spieren gaat gebruiken en het lopen efficiënter gaat.^{20,21} De eerste twee mechanismen lichten we nog wat nader toe.

Een patiënt met claudicatio intermittens ervaart pijn bij het lopen door het optreden van zuurstoftekort in de spierweefsels. De oorzaak is een vernauwing of afsluiting in de slagaderen, waardoor er niet voldoende zuurstofrijk bloed in de spieren kan komen en verzuring optreedt. Door frequent te gaan lopen, wordt vaker een verzuring in de spieren opgewekt en moet het lichaam op zoek naar een oplossing. De vernauwingen of afsluitingen kunnen niet ongedaan gemaakt worden maar het lichaam kan wel "sluiproutes" activeren ofwel "collateralen" vormen. Behalve slagaders, hebben onze spieren reserveslagaders: collateralen. Dit zijn heel kleine bloedvaten. Door de reserveslagaders stroomt normaal gesproken heel weinig bloed. Ze lopen parallel aan de gewone slagaders, met name door de spieren. In geval van nood nemen ze de functie van de grotere slagaders gedeeltelijk over.⁸ Bijvoorbeeld als de slagaders vernauwd zijn. Meer en meer lopen zorgt voor een toename in collateraal ontwikkeling. Bovendien worden de collateralen groter. Hierdoor kan de patiënt met claudicatio intermittens geleidelijk aan steeds verder lopen zonder pijnklachten.

Een adequate begeleiding van de patiënt bij het lopen is van belang, omdat vooral in de beginfase van de behandeling de patiënt angst kan hebben voor inspanning en pijn. De patiënt moet niet alleen leren het looppatroon te verbeteren, maar ook om, na een meer intensieve periode trainingsperiode met supervisie, in toenemende mate te komen tot zelfstandigheid en zelfmanagement in de training en in het onderhouden van een actieve leefstijl. In dit begeleidingstraject moet ook aandacht worden besteed aan leefstijlfactoren als stoppen met roken, gezonde(re) voeding, meer beweging en medicijngebruik in het kader van het door de huisarts geïnitieerde cardiovasculair risico management programma. In paragraaf 5.3.3. beschrijven wij welke specifieke deskundigheid fysio- en oefentherapeuten op dit terrein kunnen inzetten.

3 Beoordelingswijze Zorginstituut

3.1 Beoordelingswijze stand van de wetenschap en praktijk

3.1.1 *Werkwijze*

Bij het beoordelen van de stand van de wetenschap en praktijk gaan wij na of de interventie als effectief kan worden beschouwd.

De hoofdlijnen van ons beoordelingskader laten zich als volgt samenvatten. Voor het bepalen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen is beschreven in het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015, www.zorginstituutnederland.nl).

3.1.2 *Proces*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. Zo worden in beginsel professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars door middel van raadpleging en consultatie van meet af aan bij een beoordeling betrokken.

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan zijn conclusie.

4 Uitkomsten onderzoek effectiviteit gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens

4.1 Richtlijnen

4.1.1 *Nationaal en internationaal*

Rondom de zorg voor claudicatio intermittens zijn er de laatste jaren verschillende nationale richtlijnen en internationale richtlijnen ontwikkeld en gepubliceerd. We hebben de nationale richtlijnen en de Belgische, Engelse en Amerikaanse richtlijnen geselecteerd waarin specifiek aandacht wordt besteed aan claudicatio intermittens.

Nationale richtlijnen

- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF): Symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (2014).⁷
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG): Standaard Perifeer Arterieel Vaatlijden (2014).¹
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH): Arterieel vaatlijden van de onderste extremiteit (2005). *Een herziening van deze richtlijn wordt verwacht begin 2016.*³

Internationale richtlijnen

- Society for Vascular surgery (SVS): Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication (USA; 2015).⁹
- Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE): Revascularization for lower limb peripheral arterial disease (België; 2014).¹⁰
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Lower limb peripheral arterial disease. Diagnosis and management (UK; 2012).⁴
- American Heart Association (ACCF/AHA): Focused Update of the Guideline for the management of patients with Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline) (USA; 2011).²²

4.1.2 *Methodologische kwaliteit van de richtlijnen*

Eerst zijn de richtlijnen beoordeeld op kwaliteit en onafhankelijkheid met behulp van het AGREE II-instrument (www.agreecollaboration.org). Deze beoordeling is in het kader van het verdiepingsonderzoek voor Zinnige Zorg uitgevoerd door een onafhankelijk onderzoeksbureau ME-TA. De gemiddelde score werd uitgedrukt in een domeinscore. Ook werden de belangrijkste methodologische beperkingen beschreven (zie tabel 2).

Tabel 2 Overzicht beoordeling AGREE II methodologisch domein

| Richtlijn | | Score* | Belangrijkste methodologische beperkingen |
|-----------------|-------------------------|--------|---|
| Nationaal | | | |
| KNGF (2014) | | 55% | Criteria selecteren bewijs niet heel duidelijk; methode gebruikt om aanbevelingen op te stellen summier beschreven; niet altijd duidelijk hoe afweging gemaakt werd over de gezondheidswinst die de interventies zouden opleveren |
| NHG (2014) | | 14% | De methodologie die voor het opstellen van de richtlijn werd gebruikt is niet beschreven waardoor bijna alle items van de AGREE II checklist slecht scoren. |
| NVvH (2005) | | 49% | Onduidelijke criteria voor selecteren bewijs; weinig systematische beschrijving sterke punten en beperkingen bewijs; methode gebruikt om aanbevelingen op te stellen summier beschreven. |
| Internationaal | | | |
| SVS (2015) | Onderdeel diagnostiek | 40% | Zoeken naar bewijsmateriaal niet beschreven; criteria selecteren bewijs niet beschreven; herziening niet beschreven. |
| | Onderdeel oefentherapie | 70% | Geen belangrijke methodologische beperkingen. |
| KCE (2014) | | 89% | Geen belangrijke methodologische beperkingen. |
| NICE (2012) | | 80% | Geen belangrijke methodologische beperkingen. |
| ACCF/AHA (2011) | | 28% | Zoeken naar bewijsmateriaal summier beschreven; criteria selecteren bewijs niet heel duidelijk; methode gebruikt om aanbevelingen op te stellen niet beschreven; niet altijd duidelijk hoe afweging gemaakt werd over de gezondheidswinst die de interventies zouden opleveren; beoordeling door externe experts niet beschreven; herziening niet beschreven. |

* Score op methodologisch domein AGREE II (minimum 0%, maximum 100%)

In tabel 2 is te zien dat met name de KCE- en de NICE-richtlijnen geen belangrijke methodologische beperkingen (scores van 60% of hoger) laten zien. De SVS-richtlijn (2015) scoort goed voor het onderdeel over gesuperviseerde oefentherapie, omdat er een systematische review is uitgevoerd. Daarom focussen we ons op de nationale richtlijnen en de internationale KCE-, NICE- en SVS-richtlijnen.

4.1.3

Aanbevelingen in de richtlijnen met wetenschappelijke onderbouwing

Alle richtlijnen hanteren een eigen methode van indeling van niveau van bewijs en sterkte van de aanbevelingen. Een overzicht van deze indeling is te vinden in bijlage 5.

Nationaal

De KNGF-richtlijn (2014) geeft gedetailleerde adviezen over training en begeleiding (niveau 1), looptraining, duur van het trainingsprogramma, trainingsintensiteit, frequentie en -duur (niveau 2) en de invloed van comorbiditeit op fysio- en oefentherapie (niveau 4). De belangrijkste aanbeveling betreft oefentherapie - waarbij looptraining de voorkeur heeft - van driemaal per week, gedurende minimaal 30 minuten per sessie, met een duur van minimaal 6 maanden (niveau 2). Begeleide trainingsprogramma's genieten sterk de voorkeur (niveau 1), waarbij de kanttekening gemaakt wordt dat er nog geen advies gegeven kan worden over het optimale aantal trainingssessies dat begeleid zou moeten worden. In de NHG-

standaard (2014) is gesuperviseerde oefentherapie de behandeling van eerste keus. Er wordt onder andere verwezen naar de KNGF-richtlijn (2014); het bewijs uit de literatuur wordt niet in niveaus ingedeeld. De NVvH-richtlijn (2005) ziet als enige Nederlandse richtlijn geen plaats voor oefentherapie onder supervisie bij de behandeling van claudicatio intermittens; wel voor oefentherapie zonder supervisie. De onderbouwing lijkt onvoldoende omdat slechts één gerandomiseerd onderzoek wordt aangehaald, terwijl er meerdere gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd zijn voor de zoekdatum van de NVvH. Echter, de NVvH-richtlijn uit 2005 is zeer recent herzien en op basis van een nieuwe systematische review van de literatuur over (kosten)effectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie staat ook in deze richtlijn nu de aanbeveling dat gesuperviseerde oefentherapie als primaire behandeling moet worden aangeboden aan patiënten met claudicatio intermittens, waarbij de supervisie wordt verricht door een hiervoor voldoende geschoolde fysio – of oefentherapeut conform de KNGF richtlijn. Deze richtlijnherziening bevindt zich op dit moment in de commentaarfase en de richtlijn is dus nog niet vastgesteld. Wel is de conceptversie al terug te vinden op de website van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde.

Internationaal

In de KCE-richtlijn (2014) ligt de focus op revascularisatie. Oefentherapie wordt daarom alleen afgezet tegen revascularisatie. De KCE-richtlijn doet twee als zwak gekwalificeerde aanbevelingen op basis van overwegend lage tot zeer lage kwaliteit: overweeg een oefenperiode waarin patiënten met claudicatio intermittens een cardiovasculair risicomanagement programma met gesuperviseerde oefentherapie krijgen aangeboden en overweeg angiografie of invasieve operatie indien deze oefentherapie niet effectief is gebleken. Kosteneffectiviteitsoverwegingen ontbreken in deze richtlijn. Toch benadrukt de richtlijnwerkgroep het belang hiervan in de toekomst.

In de NICE-richtlijn (2012) ligt de focus meer op stepped care zorg. Ondanks bewijs van gemiddeld tot lage evidence heeft de NICE een sterke aanbeveling gedaan, namelijk dat alle patiënten met claudicatio intermittens primair gesuperviseerde oefentherapie aangeboden krijgen. Samen met nog acht andere aanbevelingen krijgt deze aanbeveling prioriteit in de uitgebreide NICE richtlijn. Een endovasculaire interventie wordt pas aangeboden wanneer cardiovasculair risicomanagement is aangeboden, gesuperviseerde oefentherapie is gevolgd en niet heeft geleid tot gewenst effect, en beeldvorming heeft aangetoond dat een endovasculaire interventie nodig is. De NICE-richtlijn heeft als enige kosteneffectiviteit in de aanbeveling meegewogen. In haar update uit 2014 concludeert NICE dat de nieuwere literatuur de aanbevelingen uit 2012 onderbouwt. Wel geven ze aan dat het ontbreekt aan goede informatie over (kosten)effectiviteit op lange termijn. Ook de SVS richtlijn (2015) beveelt gesuperviseerde oefentherapie aan als eerstelijns therapie (bewijs klasse A). Als een gesuperviseerd programma niet beschikbaar is of is afgelopen, beveelt deze richtlijn ongesuperviseerde oefentherapie aan in de vorm van 30 minuten lopen drie tot vijf maal per week. Voor de onderbouwing van deze aanbevelingen zijn recente meta-analyses gebruikt. Daarnaast wordt invasieve therapie aanbevolen aan patiënten met ernstige functiebeperkingen, als er redelijkerwijs verbetering is te verwachten van de invasieve therapie, als conservatieve therapie faalde, en als de mogelijke voordelen van een behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's (bewijs klasse B).

4.2

Standpunten van verzekeraars

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op uitgebrachte standpunten over gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens: AETNA, CIGNA, priority health en Blue Cross Shield.

De standpunten zijn weergegeven in bijlage 6. De Amerikaanse verzekeraars AETNA, blue cross en priority health vergoeden gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met claudicatio intermittens niet. AETNA geeft aan dat lopen de beste behandeling is, maar dat de aanvullende effectiviteit van lopen onder begeleiding nog niet voldoende is aangetoond in de literatuur.

4.3 Lopende studies

Drie potentieel relevante lopende studies werden gevonden: NCT02341716, NCT01241747 en NCT02538900. Alleen de eerste studie lijkt te voldoen aan onze PICO. Deze studie wil 165 patiënten met claudicatio intermittens includeren en randomiseren naar gesuperviseerde oefentherapie in de tweede lijn, thuisgebaseerde oefentherapie of loopadvies. De verwachte einddatum is september 2017. De twee andere studies vergelijken telkens twee vormen van gesuperviseerd oefenen met elkaar. Voor een uitgebreide rapportage verwijzen we naar het rapport van ME-TA (bijlage 3).

4.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie

4.4.1 Inleiding en vraagstelling

Het gaat ons om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie: in welke mate draagt de (nieuwe) interventie bij aan het met de interventie beoogde doel in vergelijking met datgene wat in de praktijk al aan medische zorg voor de betreffende aandoening wordt geboden? Een gebruikelijk hulpmiddel om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICOt-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie);
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICO(t);
- Het bepalen van het zogenoemde 'passend onderzoeksprofiel'.

We gaan uit van de stepped care benadering waarin iedere patiënt met claudicatio intermittens in eerste instantie is aangewezen op een conservatieve behandeling die o.a. bestaat uit oefenen/lopen, overeenkomstig nationale en internationale richtlijnen. In dit rapport hebben we onderzocht of het effectiever is om onder supervisie te oefenen/lopen.

Vraagstelling:

1. Is gesuperviseerde oefentherapie een meer effectieve behandeling dan niet gesuperviseerd oefenen bij patiënten met gediagnosticeerde claudicatio intermittens na drie, zes, negen en 12 maanden?
2. Is gesuperviseerde oefentherapie langer dan drie maanden effectiever ten opzichte van gesuperviseerde oefentherapie korter of gelijk aan drie maanden?

- 4.4.2 *Patiëntenpopulatie en setting*
Patiënten (18+) met claudicatio intermittens (Fontaine 2/Rutherford 1-3) ten gevolgen van perifeer arterieel lijden (diagnose o.b.v. vragenlijst of klinisch)
- 4.4.3 *Comparator*
Niet-gesuperviseerd oefenen, gedefinieerd als loopadvies (met of zonder logboek of op voorhand vastgelegd oefenschema) of gestructureerd thuisgebaseerd oefenprogramma; exclusie van studies met een controlegroep die geen oefentherapie of loopadvies kreeg, of die enkel gewone zorg kreeg (met behoud van normale lichaamsactiviteit).
- 4.4.4 *Uitkomstmaten*
Cruciaal loopafstand: maximale loopafstand (meters), maximale looptijd (minuten of seconden), levenskwaliteit: SF-36 (met 8 subdomeinen), SF-20, SF-12, EQ-5D, CCCQ.
Belangrijk pijnvrije loopafstand (meters), pijnvrije looptijd (minuten), mortaliteit.
- 4.4.5 *Minimaal vereist klinisch relevant verschil in uitkomst*
De NICE-richtlijn en de KCE-richtlijn hanteren een verdubbeling ten opzichte van baseline als afkappunt. Hier was verder geen wetenschappelijke onderbouwing voor, een referentie werd niet gegeven. Daarom hebben we opnieuw gezocht in de literatuur naar onderbouwing van klinisch relevante effecten van gesuperviseerde looptherapie. Dit werd niet gevonden. Om toch een uitspraak te kunnen doen over klinisch relevante effecten van de interventie in een populatie van patiënten met claudicatio intermittens, werd voor dit rapport een SMD van minstens 0,5 als klinisch relevant beschouwd voor zowel maximale loopafstand als kwaliteit van leven. Dit is binnen de GRADE-methodologie een geaccepteerde werkwijze.
- 4.4.6 *Minimaal vereiste follow-up periode*
De follow-up duur van studies is van belang. Kortdurende studies geven geen informatie over de duur van een effect. Het Zorginstituut acht voor deze aandoening een studieduur van minimaal zes maanden vereist.
- 4.4.7 *Passend bewijsprofiel*
De optimale studieopzet is een randomized controlled trial van voldoende omvang en kwaliteit waarin oefentherapie wordt vergeleken met een niet-gesuperviseerd oefenprogramma of loopadvies. Door verschillen in uitvoering van de behandeling is blinding van de patiënt en behandelaar niet mogelijk. Wel is blinding van de effectbeoordelaar mogelijk en wenselijk.
- 4.5 Opzet systematisch review door ME-TA**
- 4.5.1 *Inleiding*
In opdracht van het Zorginstituut heeft onderzoeksbureau ME-TA (Medical Evaluation & Technology Assessment) een systematische review gedaan naar het effect van gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van niet-gesuperviseerd oefenen. Hierbij is bovenstaande PICOT gehanteerd. In onderstaande paragrafen beschrijven wij beknopt de uitkomsten van de systematische review en de conclusies die de onderzoekers aan die uitkomsten verbinden. De volledige systematische review van ME-TA treft u aan als bijlage 3.
- 4.5.2 *Zoekstrategie en selectie literatuur*
ME-TA heeft een update uitgevoerd van een eerder verschenen Cochrane-publicatie

over ditzelfde onderwerp⁵. Voor de update heeft ME-TA op 1 juli 2015 een literatuursearch verricht. Deze search is op 20 september 2015 nogmaals geüpdate.

4.5.3 *Selectiecriteria*

- In de eerder uitgevoerde Cochrane-review werden 14 RCT's geïnccludeerd, allen gepubliceerd vóór september 2012.⁵

In de update werd een aantal wijzigingen aangebracht in de inclusie- en exclusiecriteria:

- de Cochrane-review includeerde enkel studies over oefentherapie van minstens zes weken. Deze restrictie werd voor dit rapport niet gemaakt, gezien dit van de *a priori* veronderstelling uitgaat dat kortere programma's niet werken;
- de Cochrane-review includeerde enkel studies over oefentherapie met minstens 50% looptraining of training van de onderste ledematen. Ook deze restrictie werd voor dit rapport niet gemaakt, gezien dit van de *a priori* veronderstelling uitgaat dat anders samengestelde programma's niet werken;
- alleen loopafstand en levenskwaliteit werden voor dit rapport als cruciale uitkomstmaten meegenomen.

4.6 Resultaten systematische review ME-TA rapport

4.6.1 *Resultaten literatuursearch*

In totaal werden er 23 gerandomiseerde studies geïnccludeerd: 14 studies uit de Cochrane-review van Fokkenrood en negen studies uit de update.

4.6.2 *Kenmerken van de studies*

In totaal werden er 1665 patiënten geïnccludeerd, waarvan er 938 patiënten gesuperviseerde oefentherapie ontvingen (mediane leeftijd 69 jaar) en 727 patiënten gingen oefenen zonder supervisie (mediane leeftijd 70 jaar). Er was veel variatie aanwezig in de invulling van gesuperviseerde oefentherapie in vorm, frequentie (één tot drie sessies per week), duur van de sessie (15 tot 70 min per sessie) en duur van de interventie (vier weken tot 12 maanden). Dit resulteerde in een grote range aan aantal aangeboden sessies: de meeste studies boden tussen 20 en 40 sessies aan, twee studies boden zelfs 156 sessies aan. In de meeste studies werd gesuperviseerde oefentherapie vergeleken met enkel een loopadvies. De gemiddelde baselinewaardes voor maximale loopafstand of tijd liepen sterk uiteen per studiepopulatie.

4.6.3 *Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs*

Om de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs systematisch te beoordelen en te graderen gebruiken wij de zogenoemde GRADE-methode. Na het formuleren van cruciale en belangrijke uitkomstmaten volgens GRADE, worden de studies voor wat betreft hun interne validiteit beoordeeld op risk of bias. Bij GRADE wordt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal andere factoren van belang: inconsistentie, indirectheid van bewijs, imprecisie en publicatiebias. Wanneer een of meer van deze factoren aanwezig zijn kan de kwaliteit van het bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd.

Geen van de 23 geïnccludeerde studies was vrij van bias. Het betreffen voornamelijk kleine studies met zeven tot 109 patiënten gerandomiseerd per groep en een mediaan van slechts 24 en 25 patiënten in de gesuperviseerde respectievelijk niet-gesuperviseerde groep. Niet alle studies waren duidelijk over de randomisatieprocedure en allocation concealment. Naast onvermijdelijke

afwezigheid van blinding van patiënten en behandelaars, werd in veel gevallen de effectbeoordeling ook niet geblindeerd uitgevoerd. Voor 14 studies werd het risico op risk of bias vanwege patiëntenuitval hoog geschat; het proportie uitvallers was hoog en er werd niet altijd een intention-to-treat analyse uitgevoerd. In drie studies was sprake van hoog risico op bias door selectief rapporteren en in twee studies vanwege overige redenen.

4.6.4 *Uitkomsten toepassing GRADE-methode op cruciale uitkomstmaten*

4.6.4.1 Maximale loopafstand

In tabel 3 is de algemene analyse gepresenteerd. Hierin worden alle meetmomenten op drie, zes, negen en 12 maanden meegenomen. Er is bewijs van zeer lage kwaliteit (drie maanden), lage kwaliteit (zes en negen maanden) en middelmatige kwaliteit (12 maanden) dat gesuperviseerde oefentherapie leidt tot een betrouwbare (significante) verbetering op maximale loopafstand in vergelijking met een niet-gesuperviseerd oefenprogramma of loopadvies voor patiënten met claudicatio intermittens. Bovendien lijkt gesuperviseerde oefentherapie gemiddeld tot een klinisch relevante verbetering te leiden, maar hierover bestaat onzekerheid op drie, zes en negen maanden, omdat de ondergrens van de betrouwbaarheidsintervallen lager uitvalt dan de klinische relevantiegrens van 0.5.

Om in te kunnen schatten wat de SMD waarde betekent voor de dagelijkse praktijk zijn de SMD's teruggerekend naar meters verschil in maximale loopafstand tussen de twee groepen patiënten. Na drie maanden is er een verschil van 119 meter (64-173), na zes maanden 145 meter (88-2001), na negen maanden 130 meter (73 tot 187) en na ≥ 12 maanden 175 meter (130-218).

Het meenemen van alle studies kan zorgen voor ruis, omdat er binnen studies zowel meetmomenten aanwezig zijn die het directe interventie-effect meten als meetmomenten die het behoud van het interventie-effect meten na het afronden van de interventie (zie bijlage 7 voor een overzicht van de verschillende meetmomenten per studie). Om de omvang van eventuele ruis te onderzoeken is er naast de algemene analyse een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd, waarbij de meetmomenten die iets zeggen over het behoud van de effectiviteit worden verwijderd uit de analyses. De uitkomsten zijn weergegeven in tabel 3.

In de sensitiviteitsanalyses is weinig verandering te zien in de effectiviteit en betrouwbaarheidsintervallen op drie en op zes maanden. Op 12 maanden wordt het gemiddelde effect groter ten opzichte van de algemene analyse maar worden ook meteen de betrouwbaarheidsintervallen groter, wat betekent dat ook de onzekerheid van de effectschatting toeneemt.

Tabel 3. Resultaten meta-analyses maximale loopafstand: SMD (95%BI).

| Uitkomst | 3 mnd | 6 mnd | 9 mnd | ≥ 12 mnd |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Algemene analyse | 0,50 (0,27;0,73) | 0,61 (0,37;0,85) | 0,55 (0,31;0,79) | 0,74 (0,55;0,92) |
| Sensitiviteitsanalyse* | 0,47 (0,23;0,71) | 0,56 (0,26;0,86) | Onveranderd | 0,91 (0,27;1,55) |

* Meetmomenten na beëindigen interventie verwijderd: 3 maanden Tisi 1997; 6 maanden Tisi 1997, Treat-Jacobson 2009; 12 maanden Kakkos 2005, Murphy 2015, Schlager 2012, Tisi 1997

Zoals eerder benoemd in paragraaf 4.6.2 valt op in de literatuur dat er grote variatie aanwezig is in de gehanteerde behandelstrategieën, zowel in de interventiegroep als in de vergelijkende groep (controlegroep). De gesuperviseerde oefentherapie varieert naar frequentie in aantal sessies per week en de totale duur van de interventie, wat leidt tot een brede range in totaal aantal sessies (4-156) per studie.

Ook de vorm waarin gesuperviseerde oefentherapie wordt gegeven in de verschillende studies varieert. Vanwege deze variatie zijn er drie subgroepanalyses uitgevoerd (zie figuur 1 voor een overzicht). In dergelijke subgroepanalyses worden telkens alle gegevens uit de algemene analyse gesplitst in subgroepen op basis van specifieke studiekarakteristieken (a priori vastgesteld), met de bedoeling deze subgroepen en het gevonden effect met elkaar te vergelijken. Verdere uitleg, de gevonden effecten (uitgedrukt in SMD 's) met bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen per subgroepanalyse zijn terug te lezen in het ME-TA rapport in bijlage 3. Hieronder worden de belangrijkste bevindingen weergegeven.

Er werden subgroepanalyses uitgevoerd voor verschillen in de controle-interventies, waarbij studies met alleen een loopadvies als controlegroep en gestructureerde thuisgebaseerde oefenprogramma's respectievelijk apart werden geanalyseerd (subgroepanalyse 1 in figuur 1). Alleen op drie en zes maanden kon deze subgroepanalyse worden uitgevoerd, aangezien op negen en 12 maanden alle studies vergeleken met alleen een loopadvies. Gesuperviseerde oefentherapie leidt tot een betrouwbare (significante) verbetering op de maximale loopafstand in vergelijking met een loopadvies op zowel drie als zes maanden. Bovendien lijkt gesuperviseerde oefentherapie gepoold tot een klinisch relevante verbetering te leiden, maar hierover bestaat onzekerheid omdat de ondergrens van de betrouwbaarheidsintervallen lager uitvalt dan de klinische relevantiegrens van 0.5. In vergelijking met thuisgebaseerde oefenprogramma's leidt gesuperviseerde oefentherapie niet tot een significante verbetering op de maximale loopafstand. Het lijkt erop dat het gevonden effect in de studies die gesuperviseerde oefentherapie vergeleken met alleen een loopadvies het grootst zijn op maximale loopafstand, maar de betrouwbaarheidsintervallen overlappen op alle meetmomenten. De kwaliteit van bewijs is zeer laag tot laag.

| Subgroep analyse | Vergelijking | |
|------------------|--|---|
| | Interventiegroep | Controlegroep |
| 1 | Gesuperviseerde oefentherapie | Loopadvies |
| | | Thuisgebaseerd oefenprogramma |
| 2 | Looptraining | Loopadvies of thuisgebaseerd oefenprogramma |
| | Looptraining met een andere vorm van oefenen | |
| | Andere vorm van oefenen | |
| 3 | Kortdurend gesuperviseerd oefenen | Loopadvies of thuisgebaseerd oefenprogramma |
| | Landurig gesuperviseerd oefenen | |

*subgroepen zijn telkens in blauw weergegeven

Figuur 1 Overzicht met alle subgroepanalyses en bijbehorende vergelijkingen

Er werden subgroepanalyses uitgevoerd voor verschillen in type oefeningen, waarbij studies met alleen looptraining, alleen andere vormen van oefenen (bv. spierkracht training armen/benen) en een combinatie van looptraining met andere vormen van

oefenen respectievelijk apart werden geanalyseerd (subgroepanalyse 2 in figuur 1). Alleen op drie, zes en 12 maanden konden deze subgroepanalyses worden uitgevoerd. Gesuperviseerde oefentherapie met enkel looptraining leidt op drie maanden (acht studies), zes maanden (vijf studies) en 12 maanden (vier studies) tot een significante verbetering op de maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies. Op zes en 12 maanden lijkt dit gepoolde effect ook klinisch relevant, maar op zes maanden bestaat hierover onzekerheid omdat de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval lager uitvalt dan de klinische relevantiegrens van 0.5. Gesuperviseerde oefentherapie met een combinatie van looptraining en andere oefeningen leidt op drie maanden (twee studies), zes maanden (twee studies) en 12 maanden (één studie) tot een significante verbetering op de maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies. Op al deze meetmomenten lijkt dit gepoolde effect ook klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid omdat de ondergrens van de betrouwbaarheidsintervallen lager uitvalt dan de klinische relevantiegrens van 0.5. Gesuperviseerde oefentherapie met enkel andere oefeningen dan looptraining leidt op drie en 12 maanden niet tot een significante verbetering op maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies. Dit is wel het geval op zes maanden. Op zes maanden lijkt dit effect ook klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid omdat de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval lager uitvalt dan de klinische relevantiegrens van 0.5.

Het lijkt erop dat looptraining eventueel in combinatie met andere vormen van oefenen het grootste effect heeft op het verbeteren van de maximale loopafstand, maar de betrouwbaarheidsintervallen overlappen op alle meetmomenten. De kwaliteit van bewijs is zeer laag tot middelmatig.

Voor de beantwoording van de tweede onderzoeksvraag (zie paragraaf 4.4.1) werden subgroepanalyses uitgevoerd voor verschillen in interventieduur, waarbij studies met een interventieduur van drie maanden of korter en studies met een interventieduur langer dan drie maanden apart werden geanalyseerd (subgroepanalyse 3 in figuur 1). Alleen op de meetmomenten drie, zes en 12 maanden konden deze subgroepanalyses worden uitgevoerd. Gesuperviseerde oefentherapie met een interventieduur langer dan drie maanden leidt op alle meetmomenten tot een significante verbetering op de maximale loopafstand in vergelijking met een niet-gesuperviseerd oefenprogramma of loopadvies. Bovendien lijkt deze langdurige gesuperviseerde oefentherapie gepoold tot een klinisch relevante verbetering te leiden, maar hierover bestaat onzekerheid op drie en zes maanden omdat de ondergrens van de betrouwbaarheidsintervallen lager uitvalt dan de klinische relevantiegrens van 0.5. Gesuperviseerde oefentherapie met een interventieduur van drie maanden of korter leidt tot een significant effect op de maximale loopafstand in vergelijking met een niet-gesuperviseerd oefenprogramma of loopadvies op drie en zes maanden. Dit effect lijkt gepoold niet klinisch relevant op drie maanden en wel op zes maanden, maar hierover bestaat onzekerheid omdat de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval lager uitvalt dan de klinische relevantiegrens van 0.5. Op 12 maanden is het effect niet significant. Het lijkt erop dat langdurige oefentherapie het grootste effect heeft op het verbeteren van de maximale loopafstand, maar de betrouwbaarheidsintervallen overlappen op alle meetmomenten. De kwaliteit van bewijs is zeer laag tot middelmatig.

4.6.4.2 Kwaliteit van leven

Er is bewijs van zeer laag tot middelmatige kwaliteit dat gesuperviseerde oefentherapie in vergelijking met een niet-gesuperviseerd oefenprogramma of loopadvies niet leidt tot een betrouwbare (significante) verbetering op de acht SF-36

dimensies op de meetmomenten drie, zes en negen maanden, en op de dimensies 'ervaren gezondheid', 'vitaliteit', 'rolfunctioneren emotioneel' en 'geestelijke gezondheid' op 12 maanden (zie tabel 4). Er is bewijs van laag tot middelmatige kwaliteit dat gesuperviseerde oefentherapie wel leidt tot een betrouwbare (significante) verbetering op de SF-36 dimensies 'fysiek functioneren', 'rolfunctioneren fysiek', 'lichamelijke pijn' en 'sociaal functioneren' op 12 maanden, en instrumenten anders dan de SF-36 op negen en 12 maanden. Deze effecten zijn niet klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid voor de dimensies 'fysiek functioneren' en 'lichamelijke pijn' en voor de instrumenten andere dan SF-36.

Tabel 4. Resultaten meta-analyses SF-36: SMD (95%BI).

| SF-36 dimensie | 3 mnd | 6 mnd | 9 mnd | 12 mnd |
|----------------------------|--------------------|--------------------|-------|-------------------|
| Fysiek functioneren | -0,02 (-0,30;0,25) | 0,12 (-0,28;0,55) | - | 0,32 (0,11;0,54) |
| Rolfunctioneren fysiek | 0,13 (-0,24;0,49) | -0,02 (-1,09;1,06) | - | 0,23 (0,02;0,45) |
| Lichamelijke pijn | 0,17 (-0,19;0,54) | 0,03 (-0,37;0,43) | - | 0,42 (0,20;0,64) |
| Ervaren gezondheid | 0,05 (-0,31;0,42) | -0,08 (-0,48;0,32) | - | 0,02 (-0,30;0,35) |
| Vitaliteit | 0,51 (-0,39;1,41) | 0,11 (-0,29;0,51) | - | 0,15 (-0,06;0,37) |
| Sociaal functioneren | 0,19 (-0,17;0,56) | 0,10 (-0,57;0,78) | - | 0,24 (0,02;0,45) |
| Rolfunctioneren emotioneel | -0,03 (-0,39;0,34) | -0,16 (-0,61;0,29) | - | 0,01 (-0,38;0,41) |
| Geestelijke gezondheid | 0,07 (-0,32;0,46) | -0,11 (-0,55;0,33) | - | 0,02 (-0,20;0,23) |

Gezien de kleine aantallen studies per meetmoment zijn er geen subgroepanalyses uitgevoerd voor kwaliteit van leven, maar alleen sensitiviteitsanalyses. Voor deze uitkomsten verwijzen we naar het ME-TA rapport in bijlage 3.

4.6.5 *Uitkomsten toepassing GRADE-methode op belangrijke uitkomstmaten*

4.6.5.1 Pijnvrije loopafstand

Zestien studies hebben het effect van gesuperviseerde oefentherapie op pijnvrije loopafstand gemeten. De meerderheid van de studies vond een significant effect in het voordeel van gesuperviseerde oefentherapie op alle meetmomenten. De resultaten van Fokkenrood et al. worden dus bevestigd.

4.6.5.2 Mortaliteit

In elf studies wordt de mortaliteit gerapporteerd. Er lijken geen belangrijke verschillen te zijn tussen de mortaliteit in de gesuperviseerde versus controlegroepen. Er is geen enkel overlijden gerelateerd aan de interventie gesuperviseerd oefenen. Het is moeilijk harde conclusies te trekken, omdat beide uitkomstmaten niet systematisch in de studies zijn gerapporteerd en de follow-up periodes sterk variëren.

4.6.5.3 Operatieve interventies

In negen studies werd het aantal operatieve interventies tijdens of na de gesuperviseerde oefentherapie of controle behandeling gerapporteerd. Op een totaal van 993 patiënten in alle behandelgroepen onderging 3,3% alsnog (N=33) een vasculaire ingreep: 18/514 (3,5%) in de gesuperviseerde groepen versus 15/479 (3,1%) in de controlegroepen. Het is moeilijk harde conclusies te trekken, omdat beide uitkomstmaten niet systematisch zijn gerapporteerd in de studies, er in wetenschappelijke studies zoals geselecteerd in het ME-TA rapport soms wordt verzocht om tijdens de onderzoeksperiode geen operaties of andere medische behandeling te ondergaan, en de follow-up periodes sterk variëren.

4.6.5.4 Compliance

Veertien studies hebben gerapporteerd over compliance. Compliance wordt zeer heterogeen gerapporteerd, waarbij verschillende definities worden aangehouden. In de interventiegroepen varieert de mate van compliance tussen de 74% en 100% (mediaan 85%). De controlegroepen wijken hier niet veel van af, maar voor die groepen is de compliance zelfgerapporteerd.

4.7

Conclusie ME-TA

Het effect van gesuperviseerde oefentherapie werd vergeleken met een niet-gesuperviseerd oefenprogramma of loopadvies in 23 gerandomiseerde studies.

- Onderzoeksvraag 1

Is gesuperviseerde oefentherapie een meer effectieve behandeling dan niet-gesuperviseerd oefenen bij patiënten met gediagnosticeerde claudicatio intermittens na drie, zes, negen en 12 maanden?

Maximale loopafstand/tijd Er is bewijs van zeer lage kwaliteit (3 maanden), lage kwaliteit (zes en negen maanden) en middelmatige kwaliteit (12 maanden) dat gesuperviseerde oefentherapie leidt tot een betrouwbare (significante) verbetering op maximale loopafstand in vergelijking met een niet-gesuperviseerd oefenprogramma of loopadvies voor patiënten met claudicatio intermittens. Bovendien lijkt gesuperviseerde oefentherapie gemiddeld tot een klinisch relevante verbetering te leiden, maar hierover bestaat onzekerheid. Het effectverschil bedraagt op drie maanden 119 meter en op 12 maanden 175 meter.

De gevonden positieve effecten op maximale loopafstand worden bevestigd door twee Nederlandse studies, en bij uitstek door de studie van Nicolai et al., die ook de grootste studie in deze meta-analyse is.¹¹

Kwaliteit van leven Er is bewijs van zeer lage tot middelmatige kwaliteit dat gesuperviseerde oefentherapie in vergelijking met een niet-gesuperviseerd oefenprogramma of loopadvies niet leidt tot een betrouwbare (significante) verbetering op de acht SF-36 dimensies op de meetmomenten drie, zes en negen maanden, en op de dimensies 'ervaren gezondheid', 'vitaliteit', 'rolfunctioneren emotioneel' en 'geestelijke gezondheid' op 12 maanden. Wel is er bewijs van lage tot matige kwaliteit dat gesuperviseerde oefentherapie leidt tot een betrouwbare (significante) verbetering op de SF-36 dimensies 'fysiek functioneren', 'rolfunctioneren fysiek', 'lichamelijke pijn' en 'sociaal functioneren' op 12 maanden, en instrumenten anders dan de SF-36 op negen en 12 maanden. Deze effecten zijn niet klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid voor de dimensies 'fysiek functioneren' en 'lichamelijke pijn' en voor de instrumenten andere dan SF-36.

- Onderzoeksvraag 2

Is langdurig gesuperviseerde oefentherapie (>drie maanden) effectiever ten opzichte van kortdurend gesuperviseerde oefentherapie (≤drie maanden)?

Om deze vraag te beantwoorden is er een subgroepanalyse uitgevoerd.

Gesuperviseerde oefentherapie met een interventieduur langer dan drie maanden leidt op alle meetmomenten tot een significante verbetering op de maximale loopafstand in vergelijking met een niet-gesuperviseerd oefenprogramma of loopadvies. Bovendien lijkt deze langdurige gesuperviseerde oefentherapie gepoold tot een klinisch relevante verbetering te leiden, maar hierover bestaat onzekerheid op drie en zes maanden. Ook gesuperviseerde oefentherapie met een interventieduur van drie maanden of korter leidt tot een significant effect op de maximale loopafstand in vergelijking met een niet-gesuperviseerd oefenprogramma

of loopadvies op drie en zes maanden. Dit effect lijkt gepoold niet klinisch relevant op drie maanden en wel op zes maanden, maar hierover bestaat onzekerheid. Op 12 maanden is het effect niet significant.

Het lijkt erop dat langdurige oefentherapie het grootste effect heeft op het verbeteren van de maximale loopafstand, maar de betrouwbaarheidsintervallen overlappen op alle meetmomenten. De kwaliteit van bewijs is zeer laag tot middelmatig.

In de conclusie van het rapport benoemt ME-TA dat subgroepanalyses slechts onrechtstreekse vergelijkingen zijn. Hierdoor kunnen dergelijke analyses geen aanleiding geven tot harde conclusies of langdurende gesuperviseerde oefentherapie beter is dan kortdurende.

5 Bespreking uitkomsten onderzoek en conclusie Zorginstituut

5.1 Inleiding

In dit hoofdstuk komen wij, op basis van een bespreking van de in hoofdstuk vier gepresenteerde uitkomsten van de onderzoekers, tot een conclusie over de effectiviteit van de gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens. Het gaat ons, zoals eerder gezegd, om de relatieve effectiviteit. Het komt erop neer dat wij het volgende afwegen: vinden wij de 'netto toevoeging' van de interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

5.2 Bespreking effectiviteit op cruciale en belangrijke uitkomstmaten

5.2.1 *Maximale loopafstand*

Er is consensus in de literatuur over de effectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van alleen een loopadvies op de uitkomstmaat maximale loopafstand. In verschillende recent uitgevoerde systematische reviews komen auteurs tot de conclusie dat gesuperviseerde oefentherapie effectiever is ten opzichte van niet-gesuperviseerd oefenen.^{5;6} Het ME-TA rapport bevestigt dit opnieuw en laat een klinisch relevante verbetering zien in maximale loopafstand op zowel drie, zes, negen en 12 maanden. Het is daarom geen verrassing dat we deze onderzoeksresultaten terug lezen in de aanbevelingen van recent verschenen klinische richtlijnen, zoals de NICE-richtlijn. In deze richtlijnen wordt gesuperviseerde oefentherapie aanbevolen als primaire behandeling bij patiënten met claudicatio intermittens.

Subgroepanalyses

Een verbetering in maximale loopafstand wordt met name gezien in de studies waar gesuperviseerde oefentherapie is vergeleken met alleen een loopadvies. Dit in tegenstelling tot studies die gesuperviseerde oefentherapie hebben vergeleken met thuisgebaseerde oefenprogramma's. Echter, de betrouwbaarheidsintervallen overlappen op alle meetmomenten, wat betekent dat er onzekerheid zit in de gevonden effecten. Thuisgebaseerde oefenprogramma's zetten net als gesuperviseerde oefenprogramma's aan tot gestructureerd oefenen in tegenstelling tot alleen een loopadvies. Dit kan bovenstaande resultaten verklaren. Eigenlijk onderschrijft dit weer dat gestructureerd oefenen een groter effect heeft op maximale loopafstand.

Het lijkt er op dat looptraining eventueel in combinatie met andere vormen van oefenen het grootste effect heeft op het verbeteren van de maximale loopafstand, maar opnieuw overlappen de betrouwbaarheidsintervallen op alle meetmomenten, wat betekent dat er onzekerheid zit in de gevonden effecten.

In het kader van de tweede onderzoeksvraag hebben we met subgroepanalyses specifiek gekeken naar het verschil in gevonden effecten tussen studies met kortdurende gesuperviseerde oefentherapie (≤ 3 maanden) en studies met langdurig gesuperviseerde oefentherapie (> 3 maanden). Het lijkt erop dat langdurige oefentherapie het grootste effect heeft op het verbeteren van de maximale loopafstand, maar de betrouwbaarheidsintervallen overlappen op alle meetmomenten, wat betekent dat er onzekerheid zit in de gevonden effecten.

We kunnen geen harde conclusies trekken op basis van bovenstaande subgroepanalyses, zeker gezien de overlap in betrouwbaarheidsintervallen en de indirecte vergelijkingen die worden gemaakt met dergelijke analyses.

5.2.2 *Kwaliteit van leven*

ME-TA vindt geen klinisch relevant effect van gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van niet-gesuperviseerd oefenen op kwaliteit van leven. Deze resultaten komen grotendeels overeen met de bevindingen van Fokkenrood et al, die ook geen effecten vonden op levenskwaliteit.⁵ Hetzelfde geldt voor Vemulapalli et al. die op basis van een meta-analyse ook geen effecten op kwaliteit van leven vonden.¹³

In de analyses zijn alleen generieke vragenlijsten meegenomen. Studies die naar het effect van gesuperviseerde oefentherapie op ziekte-specifieke kwaliteit van leven hebben gekeken (bijvoorbeeld de Vascular Quality of Life Questionnaire (Vascu-QoL), Peripheral Artery Questionnaire (PAQ) en de PAD Quality of life Questionnaire (PADDQoL)) zijn nog schaars.

Het is echter plausibel om aan te nemen dat met het toenemen van de maximale loopafstand ook kwaliteit van leven verbetert, aangezien patiënten verder kunnen lopen, minder functionele beperkingen ervaren en bijvoorbeeld minder afhankelijk zijn in het verplaatsen van A naar B. Een mogelijke reden waarom we geen effect terug zien op kwaliteit van leven zou kunnen zijn dat er alleen generieke maten voor kwaliteit van leven zijn meegenomen (SF-36) in de studies en geen ziektespecifieke maten, zoals de Vascu-QoL of de Charing Cross Claudication Questionnaire (CCCQ).

Kwaliteit van het bewijs en vertrouwen in effectschatting

Het vertrouwen in de gevonden effecten hebben we onderzocht met de GRADE-methodiek. We concluderen dat er sprake is van weinig (op drie maanden), beperkt (op zes en negen maanden) tot redelijk (op 12 maanden) vertrouwen in de gevonden significante en klinisch relevante effecten op maximale loopafstand (GRADE kwaliteit van bewijs zeer laag tot middelmatig). De kwalificatie 'zeer lage en lage kwaliteit van bewijs' worden bij de geïncludeerde RCT's voor een deel veroorzaakt door de risk of bias in de studies en het aspect van imprecisie.

5.3 Bespreking van andere relevante aspecten

5.3.1 *Rationale achter interventie en consensus*

Er is nationaal en internationaal consensus, dat lopen effectief is voor de vermindering van pijn en beperkingen in het lopen als gevolg van claudicatio intermittens. Het lopen bevordert immers het zuurstofverbruik in de beenspieren, waardoor de capillaire groei wordt versterkt en de functie van de mitochondriën in de beenspieren wordt verbeterd. Gesuperviseerd lopen helpt nog beter; in dezelfde periode stijgt de maximale loopafstand sterker wanneer patiënten onder begeleiding gaan lopen ten opzichte van alleen een loopadvies. Dit wordt herhaaldelijk bevestigd in de literatuur.

Het is ook plausibel dat de begeleiding, juist wanneer lopen pijn gaat doen en angst kan oproepen, een meerwaarde heeft.

5.3.2 *Aanvullende literatuur*

In november 2015 is er een Nederlandse studie gepubliceerd (ERASE-studie) waarbij een endovasculaire interventie (selectieve stenting) gevolgd door gesuperviseerde oefentherapie (combinatiegroep) vergeleken is met gesuperviseerde oefentherapie alleen.¹² Weliswaar voldoet deze studie niet aan

onze PICOt, maar deze studie geeft wel aanvullende informatie over het effect van gesuperviseerde oefentherapie (één van de studiearmen). Daarom hebben wij deze studie in onze beoordeling betrokken.

De cruciale uitkomstmaat was het verschil in maximale loopafstand op 12 maanden tussen de twee groepen. Secundaire uitkomstmaten waren pijnvrije loopafstand, vascular quality of life, SF-36 dimensies 'fysiek functioneren', 'rol functioneren fysiek', 'lichamelijke pijn' en 'sociaal functioneren'. Deelnemende fysiotherapeuten voltooiden een cursus van twee dagen, specifiek gericht op behandelen van patiënten met claudicatio intermittens. Verder moesten de fysiotherapeuten werken volgens de KNGF richtlijn (2014). De gesuperviseerde oefentherapie bestond uit intermitterend lopen tot bijna maximale claudicatio klachten in de volgende samenstelling: de eerste drie maanden twee-drie keer per week gedurende 30-45 minuten, dan drie maanden één keer per week en uiteindelijk zes maanden één keer per maand. In de groep met alleen gesuperviseerde oefentherapie kwam de interventieduur uit op gemiddeld 43 behandelingen. De maximale loopafstand verbeterde significant in beide groepen. Op 12 maanden was een verschil te zien tussen de groepen van 282 m (60-505) in het voordeel van de combinatiegroep.

Opvallend is dat in de groep met alleen gesuperviseerde oefentherapie de loopafstand geleidelijk aan toeneemt tot de laatste meting op 12 maanden in tegenstelling tot de combinatiegroep; deze verbetert veel sneller maar lijkt een maximum te bereiken op zes maanden. Door de auteur is verder aangegeven dat bij bijna een derde van de combinatiegroep restenose na één jaar werd geconstateerd terwijl slechts in 4% een tweede interventie was aangewezen i.v.m. opnieuw optreden van claudicatio klachten. Dit suggereert dat gesuperviseerde oefentherapie achteruitgang voorkomt ondanks restenose of progressie van arteriosclerose.

Concluderend bevestigt deze studie eigenlijk opnieuw de positieve effecten van gesuperviseerd oefenen op maximale loopafstand en laat zien dat in de groep met alleen gesuperviseerde oefentherapie maar 22% na een jaar alsnog een operatie ondergaat.

5.3.3

Rol van de fysio- en oefentherapeut bij gesuperviseerde oefentherapie

De fysio- en oefentherapeut hebben een specifieke deskundigheid die kan worden ingezet bij de behandeling van patiënten met claudicatio intermittens. In de KNGF richtlijn wordt beschreven dat de fysiotherapeut bekend is met de veranderingen in en aan de perifere arteriële vaten, de adaptatie- en compensatiemechanismen en de veranderingen in functionaliteit ten gevolge van een vermindering of vermeerdering van het activiteitsniveau van de patiënt.⁷ Verder heeft de fysio- en oefentherapeut kennis van de trainingsparameters die van invloed zijn en gevarieerd kunnen worden in de aangeboden behandeling om zo patiënten met perifeer arterieel vaatlijden optimale fysiotherapeutische zorg te kunnen bieden. Daarnaast is deze behandelaars getraind in Basic Life Support en bekend met het gebruik van een automatische externe defibrillator (AED). Ten slotte zijn de fysio- en oefentherapeut bekend met de meest voorkomende comorbiditeiten die optreden in samenhang met perifeer arterieel vaatlijden. De richtlijn beveelt aan dat fysiotherapeuten gerichte scholing volgen omtrent behandeling, cardiovasculair risicomanagement en motivational interviewing ter verbetering van de kwaliteit van zorg voor patiënten met claudicatio intermittens. Sinds 2011 kunnen fysiotherapeuten zich aansluiten bij Claudicationet (www.claudicationet.nl). Opstartvoorwaarden zijn een KNGF geaccrediteerde cursus 'Claudicatio Intermittens' / perifeer arterieel vaatlijden (basiscursus)', een geoutilleerde praktijkruimte en een juiste attitude, namelijk oog voor de patiënt in z'n geheel. Deze aangesloten fysio- en oefentherapeuten bieden

kwalitatief hoogwaardige, gestandaardiseerde en gesuperviseerde looptherapie en vormen ondertussen een landelijk dekkend netwerk.

Onder leiding van een fysio- of oefentherapeut kunnen nog meer behandeldoelen worden aangepakt: vergroten van de pijnvrije en maximale loopafstand, verhogen van de pijntolerantie, verbeteren van het uithoudingsvermogen, verminderen van angst voor inspanning en pijn en het verbeteren van het looppatroon. Uiteindelijk worden er in de KNGF-richtlijn vier hoofddoelen gesteld, namelijk het in staat stellen van de patiënt om de door hem gewenste activiteiten en participatie te kunnen uitvoeren, het beïnvloeden van risicofactoren voor atherosclerose, het aanleren van een toenemende mate van zelfstandigheid en zelfmanagement in de training en het onderhouden van een actieve leefstijl en het verbeteren van kwaliteit van leven.⁷ Vanaf het begin van de behandeling is het hierbij van belang dat er informatie en voorlichting gegeven wordt ter bevordering van ziekte-inzicht, zodat de patiënt het belang gaat inzien van deze interventie en mede daardoor therapietrouw wordt bevorderd. Dit vormt de basis van de totstandkoming van gedragsverandering, wat eigenlijk gezien wordt als de eindstap van de behandeling.

Tijdens het trainen is de therapeut alert op tekenen van cardiale overbelasting, zoals angina pectoris, eventueel met uitstraling naar de (linker)arm, ernstige vermoeidheid of kortademigheid die niet in relatie staat tot de geleverde inspanning, flauwvallen, duizeligheid en/of vegetatieve reacties (transpiratie, bleekheid) en pijn in de benen zonder vasculaire oorzaak. Zo kan er de eerste periode in een veilige setting worden geoefend.

5.3.4 *Stepped care behandeling*

Er is (inter)nationale consensus dat gesuperviseerde oefentherapie is aangewezen als eerste behandeling bij claudicatio intermittens.^{1;4;10} Dit wordt opnieuw bevestigd in de onlangs herziene multidisciplinaire richtlijn: Diagnostiek en Behandeling van Patiënten met Perifeer Arterieel Vaatlidjen van de Onderste Extremititeit. Deze richtlijnherziening bevindt zich op dit moment in de commentaarfase en is nog niet vastgesteld. Echter, op basis van een systematische review van de literatuur over (kosten)effectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie staat ook in deze richtlijn de aanbeveling dat gesuperviseerde oefentherapie als primaire behandeling moet worden aangeboden aan patiënten met claudicatio intermittens. De conceptrichtlijn is terug te vinden op de website van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde.

Daar waar een conservatieve behandeling effectief is, is een invasieve behandeling niet aangewezen om verschillende redenen:

- bij claudicatio intermittens is er geen noodzaak voor acuut ingrijpen. De aandoening is doorgaans weinig progressief;¹
- claudicatio intermittens is een chronisch recidiverende aandoening. Verder is het een symptoom van atherosclerose in de benen, maar deze atherosclerose beperkt zich niet tot de benen alleen. Effectieve gesuperviseerde oefentherapie heeft daardoor een breder effect dan de verhoging van de maximale loopafstand en heeft, mits onderhouden, ook een positief effect op de algehele gezondheidstoestand van deze groep patiënten. Verder kan looptraining positief van invloed zijn op hypercholesterolemie, hypertensie en diabetes,¹⁴ wat vervolgens weer tot afname van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit kan leiden.¹⁵ Dit lijkt niet het geval bij een endovasculaire interventie, waar alleen de stenose of occlusie wordt weggenomen en de oorzaak niet wordt aangepakt;
- de populatie patiënten met claudicatio intermittens is een oudere populatie met een mediane leeftijd van 69 in de interventiegroep en 70 jaar in de controlegroep. Het is een kwetsbare populatie met een drie- tot viermaal verhoogde prevalentie van cardiale- en cerebrovasculaire ziekten en een twee- tot driemaal verhoogde kans op cardiovasculaire sterfte.¹ Een groot deel is man

(45-92%). Zij zijn blijvend aangewezen op zorg voor hun chronische aandoening, dat wil zeggen cardiovasculair risicomangement. De totstandkoming van een gedragsverandering in leefstijl is een belangrijke doelstelling voor deze populatie, waarin de fysiotherapeut een belangrijke rol speelt;

- vanwege het verhoogde risico op cardiovasculaire en cerebrovasculaire morbiditeit en mortaliteit in deze populatie, zou deze groep zo min mogelijk blootgesteld moeten worden aan onnodige interventies en maximaal gestimuleerd en begeleid moeten worden in de richting van een gezonde leefstijl (in het kader van CVRM);
- in het kader van gepast gebruik van zorg zouden patiënten überhaupt niet onnodig blootgesteld moeten worden aan operatieve ingrepen en alle risico's van dien;
- de houdbaarheid van endovasculaire interventies lijkt beperkt: aantal secundaire endovasculaire interventies is gestegen van 13% in 2003 naar 22% in 2011.¹⁶ Verder zitten er nadelige gevolgen aan secundaire revascularisatie: is geassocieerd met graft failure, morbiditeit en mortaliteit;
- naast effectiviteit blijkt ook kosteneffectiviteit een belangrijke overweging te zijn in het komen tot aanbevelingen over gesuperviseerde oefentherapie. In de NICE richtlijn is kosteneffectiviteit een doorslaggevende factor in het primair aanbevelen van gesuperviseerde oefentherapie. Parallel aan de recente doorontwikkeling van de NVvH richtlijn is, in opdracht van Zorginstituut Nederland, een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar studies waarin de kosteneffectiviteit van de behandeling voor patiënten met claudicatio intermittens wordt geëvalueerd. Dit rapport is nog niet gepubliceerd. Het rapport is bij ons opvraagbaar en zal als bijlage worden gepubliceerd bij de herziene richtlijn van de NVvH. Uit dit rapport blijkt opnieuw dat gesuperviseerde oefentherapie een kosteneffectieve behandeling is ten opzichte van alleen een loopadvies of thuis oefenen. Deze conclusie kan ook worden getrokken op basis van analyse berustend op Nederlandse data.

5.3.5 *Veiligheid van de interventie*

In een Nederlandse studie waarbij vaatchirurgen werden geïnterviewd bleek dat 70% van de chirurgen dacht dat cardiopulmonale comorbiditeit of aorto-iliacale stenose of occlusie beide contra-indicaties waren voor deelname aan een gesuperviseerd oefenprogramma.¹⁷ Verder bleek uit een ander onderzoek dat er bij fysiotherapeuten angst was op het ontstaan van cardiovasculaire problemen bij patiënten met claudicatio intermittens tijdens oefenen. Om de veiligheid te onderzoeken hebben Gommans et al in de huidige literatuur gekeken naar complicaties bij gesuperviseerde oefentherapie.¹⁸ In 74 studies (totaal 2876 patiënten) vonden de auteurs één ongunstige complicatie. Gesuperviseerde looptherapie blijkt dus een veilige interventie voor alle patiënten met claudicatio intermittens onafhankelijk van de hoogte van de laesie.¹⁸ Er zijn geen contra-indicaties voor deze behandeling. Dit is ook terug te lezen in de NICE richtlijn, die gesuperviseerde oefentherapie als primaire behandeling aanbeveelt bij alle patiënten met claudicatio intermittens.

5.4 **Bespreking inhoud en omvang van de interventie**

In de literatuur wordt duidelijk dat gesuperviseerde oefentherapie een effectievere behandeling is ten opzichte van niet-gesuperviseerd oefenen. De omvang en inhoud van alle onderzochte interventies varieert echter aanzienlijk.

5.4.1 *Aard van de interventies*

De interventies varieerden naar type oefentherapie en achtergrond van de begeleiders. Uit de subgroepanalyses blijkt dat looptraining eventueel in combinatie

met andere vormen van oefenen het grootste effect heeft op het verbeteren van de maximale loopafstand. Echter, de betrouwbaarheidsintervallen overlappen op alle meetmomenten. Er kunnen op basis van de beschreven literatuur geen harde uitspraken worden gedaan over de aard van de meest effectieve interventie.

5.4.2 *Omvang gesuperviseerde oefentherapie*

Wat hoofdzakelijk opvalt in de literatuur is de grote variatie in baselinescores in maximale loopafstand en gehanteerde behandelstrategieën. De interventies varieerden naar frequentie in aantal sessies per week en de totale duur van de interventie, wat leidde tot een brede range in totaal aantal sessies (4-156) per studie. Op basis van de subgroepanalyse kunnen we niet concluderen of kortdurend of langdurend oefenen het meest effectief is. Wel zien we in het overzicht van studies (bijlage 7) dat de meeste studies drie maanden (n=6 studies) of zes maanden (n=5 studies) gesuperviseerde oefentherapie hebben aangeboden aan patiënten met claudicatio intermittens.

Het is plausibel dat langduriger oefenen meer effect heeft op de te bereiken maximale loopafstand, maar het is vanuit doelmatigheid de vraag of dit blijvend onder supervisie van een fysiotherapeut moet gebeuren. Zoals eerder is aangegeven kunnen we op basis van de onderzochte literatuur en de meta-analyses geen harde conclusies trekken over de meest optimale vorm en duur van gesuperviseerde oefentherapie. Uit de enige beschikbare studie die gericht gekeken heeft naar interventieduur van Gardner 2012 blijkt dat wanneer gekeken wordt naar het effect per mijl lopen, gedurende de eerste twee maanden intensieve training de pijnvrije loopafstand en maximale loopafstand stegen.¹⁹ Deze effecten worden behouden tijdens verdere training. Zij concluderen dat een twee maanden durend oefenprogramma de voorkeur heeft op langere programma's omdat de compliance hoger is, de kosten aan inzet personeel lager zijn per patiënt en meer patiënten kunnen worden getraind voor een gegeven hoeveelheid middelen. De KNGF richtlijn beschrijft een behandelingschema dat begint met een intensieve startfase: vier weken lang drie keer per week oefenen en een trainingsfase: acht weken één tot twee keer per week oefenen, wat vervolgens in een onderhoudsfase wordt bijgehouden bijvoorbeeld één keer per maand (zie tabel 1). In de start en trainingsfase spreken ze van gedurende drie maanden 20-28 sessies gesuperviseerd oefenen en in de onderhoudsfase over negen-18 sessies.⁷ Dezelfde indeling van gesuperviseerde oefentherapie zien we terug in de eerder genoemde recent gepubliceerde ERASE-studie, die is uitgegaan van de KNGF richtlijn.

Op basis van de KNGF-richtlijn en de ERASE-studie lijkt het aannemelijk om in een eerste stadium intensief te oefenen en dit geleidelijk aan af te bouwen naar meer zelfstandige voortzetting van het oefenen.

Daarom concludeert het Zorginstituut dat effectieve gesuperviseerde oefentherapie bestaat uit 29-46 behandelingen verspreid over een jaar, met een geleidelijke afbouw van de frequentie, waarbij de behandeldoelen zoals beschreven in de KNGF richtlijn worden nageleefd, met als uiteindelijk doel het zelfstandig voortzetten van het lopen. Die geleidelijke afbouw zal, gelet de patiëntengroep, niet voor iedereen volgens eenzelfde frequentie hoeven plaats te vinden.

5.5 **Conclusie Zorginstituut**

Wij concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van niet-gesuperviseerd oefenen kan worden beschouwd als effectieve behandeling bij claudicatio intermittens. Gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met claudicatio intermittens voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Op basis van de onderzochte literatuur en de meta-analyses kunnen we geen harde conclusies trekken over de meest optimale vorm en duur van gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met claudicatio intermittens. Echter, in de KNGF richtlijn is een onderbouwd voorstel gedaan voor een behandelingschema, wat de ruimte biedt aan de professional om de patiënt in een afgebakende periode te ondersteunen in het bereiken van de gestelde behandeldoelen en zelfmanagement te bereiken.

Daarom concludeert het Zorginstituut dat effectieve gesuperviseerde oefentherapie bestaat uit 29-46 behandelingen verspreid over een jaar, met een geleidelijke afbouw van de frequentie, waarbij de behandeldoelen zoals beschreven in de KNGF richtlijn worden nageleefd, met als uiteindelijk doel het zelfstandig voortzetten van het lopen.

6 Substitutie-effecten

6.1 Inleiding

De minister van VWS heeft in de uitvoeringstoets van 6 november 2015 (bijlage 1) specifieke aandacht gevraagd voor de substitutie-effecten die optreden bij het eventueel in de basisverzekering opnemen van de eerste behandelingen fysio- en oefentherapie bij claudicatio intermittens. Het gaat dan om de substitutie van zorgkosten. Om dit subsidie-effect te berekenen hebben wij de kosten van de eventuele opname van gesuperviseerde oefentherapie in de basisverzekering afgezet tegen potentiële opbrengsten.

In dit hoofdstuk berekenen wij de mogelijke substitutie-effecten. De uitgangspunten die wij voor deze berekening hebben gehanteerd, beschrijven wij hierna.

6.2 Gehanteerde uitgangspunten

6.2.1 Kosten

Voor het in beeld brengen van de kosten van het opnemen van de gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens in de basisverzekering, hebben wij de volgende uitgangspunten gehanteerd:

- aantal nieuwe personen met diagnose claudicatio intermittens: 23.080 (berekening op basis van CBS en studie Van Lisdonk);
- aantal personen dat, met toepassing van stepped care, eerst een gesuperviseerde oefentherapie krijgt aangeboden: 21.926 (aanname 95% van 23.080);
- aantal behandelingen gesuperviseerde oefentherapie: 29-46 behandelingen verspreid over een jaar zijn voldoende effectief (zie paragraaf 5.5.). Voor de berekening van de kosten hebben wij een gemiddelde van 37 behandelingen aangehouden;
- kosten per behandeling: €30 (berekening op basis van gegevens Vektis 2013-2014: werkelijk per behandeling en laste van de basisverzekering).

6.2.2 Opbrengsten

Bij het in beeld brengen van de opbrengsten van het opnemen van de gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens in de basisverzekering, hebben wij enerzijds gekeken naar de kosten voor fysio- en oefentherapie die in de jaren 2013 en 2014 zijn gemaakt voor deze aandoening op de chronische lijst. Anderzijds hebben wij gekeken naar de mogelijke afname van het aantal invasieve behandelingen door de voorafgaande inzet van de gesuperviseerde oefentherapie.

6.2.2.1 Opbrengst eventueel verwijderen aandoening claudicatio intermittens van chronische lijst

Claudicatio intermittens is als aandoening op de chronische lijst opgenomen: '*Claudicatio intermittens (vasculair) graad 2 of 3 Fontaine*'. De duur van de behandeling bedraagt maximaal 12 maanden.

Dit betekent dat in de huidige situatie de kosten van fysio- en oefentherapie ten laste van de basisverzekering komen, nadat de verzekerde de eerste 20 behandeling zelf heeft betaald en voor zover de verzekerde redelijkerwijs op de behandeling is aangewezen.

Wanneer de minister besluit een programma van gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens van 29-46 behandelingen gedurende een jaar wordt vergoed vanuit de basisverzekering, dient de minister ook nemen over de handhaving van de aandoening 'claudicatio intermittens (vasculair) graad 2 of 3 Fontaine'. In deze raming is het Zorginstituut uitgegaan van het laten vervallen van de aandoening van de zogenoemde chronische lijst bij 'graad 2 Fontaine' en het handhaven van de aandoening bij 'graad 3 Fontaine'. Dit omdat bij graad 2 Fontaine sprake is van claudicatio intermittens en bij graad 3 Fontaine van ischemische rustpijn. Bij 70-80% van de patiënten met claudicatio intermittens blijft er sprake van stadium 2 claudicatio intermittens. Bij 10-20% van de gediagnosticeerde patiënten met claudicatio intermittens verergeren de symptomen binnen 5 jaar en bij 5-10% ontwikkelen patiënten kritieke ischemie (NICE-richtlijn).

Uitgaande van het bovenstaande rekenen wij voor wat betreft het eventueel laten vervallen van de aandoening claudicatio met een opbrengst van 90% van jaarlijks gemiddeld € 4.906.477 (bron: Vektis), zijnde € 4.400.000 (afgerond).

6.2.2.2 Opbrengst mogelijke afname aantal invasieve behandelingen
Voor het verschil in kosten van een invasieve behandeling versus een niet-invasieve behandeling (gesuperviseerde oefentherapie) hebben wij eerdere berekening van Fokkenrood als uitgangspunten genomen. In die berekening bedraagt het kostenverschil € 9.010 (€9.850 minus €840).

Voor de afname van het aantal personen dat een invasieve behandeling ondergaat nadat gesuperviseerde oefentherapie is ingezet, hebben wij de volgende uitgangspunten gehanteerd.
De basiskans op een invasieve ingreep bedraagt 35,4%. Dit percentage is gebaseerd op het aantal behandeling in 2011.

Als een patiënt gesuperviseerde oefentherapie ondergaat, neemt deze basiskans af met 70%, oftewel als de stepped care benadering wordt toegepast en gesuperviseerde oefentherapie als eerste wordt aangeboden, resteert een kans van 11% op een invasieve behandeling. Dit percentage is een conservatieve vertaling van de uitkomsten die zijn gevonden in de literatuur (Fokkenrood et al, 2014, Nicolaï et al, 2010).

In onze kostenraming komt bovendien tot uiting dat er ook in de huidige situatie al een aantal patiënten is dat door de inzet van stepped care geen invasieve behandeling krijgt.

6.3 Berekening substitutie-effect

Op grond van de hierboven geschetste uitgangspunten en aannamen, berekenen wij het (theoretische) substitutie-effect in onderstaande tabel.

Resultaten

| | Kosten | Baten |
|---|---------------------|-----------------------|
| Aantal nieuwe personen met diagnose claudicatio intermittens | 23080 | |
| Aantal patiënten wat gebruikmaakt van een gesuperviseerde oefentherapie (95%) | 21926 | |
| Aantal fysiotherapie behandelingen | 37 | |
| Prijs per fysiotherapie behandeling | € 30,00 | |
| <i>Kosten: stepped care met behandeling met gesuperviseerde oefentherapie</i> | € 24.337.860 | - |
| <i>Opbrengsten: niet meer vergoeden CI op chronische lijst (90% van € 4.906.477)</i> | | € 4.400.000 + |
| Effectiviteit gesuperviseerde oefentherapie (minder basiskans op een invasieve behandeling) | | 70% |
| Afname aantal personen met een invasieve behandeling * | | 4606 |
| Kosten verschil invasief versus conservatief traject | | € 9.010 |
| <i>Opbrengsten: substitutie-effect</i> | | € 41.503.128 + |
| Totaal | | € 21.565.268 |

*Berekening: basiskans (35,4%) * effectiviteit (70%) * (personen wat gebruik maakt van gesuperviseerde oefentherapie - aantal personen (3338) dat in 2011 al gebruik maakt van gesuperviseerde oefentherapie

Op grond van de gehanteerde uitgangspunten en aannamen, kan het in de basisverzekering opnemen van 29-46 behandelingen gesuperviseerde oefentherapie leiden tot een (theoretisch) substitutie-effect van (afgerond) € 21,5 miljoen euro op jaarbasis.

In welke mate dit substitutie-effect ook daadwerkelijk wordt bereikt, is mede afhankelijk van de wijze waarop aan de gesuperviseerde oefentherapie in de regelgeving (aanspraak en bekostiging) en in de uitvoeringspraktijk vorm en inhoud wordt gegeven.

7 Consultatie belanghebbende partijen

7.1 Geconsulteerde partijen

Het Zorginstituut heeft het conceptrapport voorgelegd aan de volgende belanghebbende partijen:

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Vaatchirurgen
- Nederlandse Vereniging voor (interventie)Radiologie
- Federatie Medisch Specialisten
- Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie
- De Hart&Vaatgroep
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
- Vereniging voor Oefentherapeuten Cesar-Mensendieck
- Zorgverzekeraars Nederland
- Nederlandse Zorgautoriteit
- Landelijk Huisartsen Vereniging
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra

7.2 Ontvangen reacties

Van zeven belanghebbende partijen is een reactie op het conceptstandpunt ontvangen (bijlage 8). Daarnaast is een reactie ontvangen van de heer prof.dr. J.A.W. Tejjink, vaatchirurg en oprichter van Claudicationet. Opmerkingen van tekstuele aard hebben wij zoveel mogelijk in het rapport verwerkt. Hieronder gaan wij eerst in op enkele opmerkingen bij het rapport in algemene zin. Daarna bespreken we een aantal specifieke opmerkingen.

• Algemene opmerkingen

Het KNGF en de VvOCM plaatsen enkele kanttekeningen in algemene zin bij het rapport en de aanleiding daarvoor. Ook uit reactie van sommige andere partijen blijkt dat reikwijdte van het rapport niet duidelijk is. Het KNGF en de VvOCM wijzen er onder meer op dat ook het pakketcriterium uitvoerbaarheid van belang is. De uitvoerbaarheid van stepped care bij patiënten met claudicatio is ook besproken tijdens een bijeenkomst met belanghebbende partijen over Zinnige zorg bij perifere arterieel vaatlijden op 26 januari 2016. Het KNGF vindt het verder geen goede zaak dat het Zorginstituut de advisering over fysio- en oefentherapie bij andere aandoeningen, zoals de reumatoïde aandoeningen op de lange baan schuift. Daarnaast is het KNGF van oordeel dat het advies om claudicatio intermittens als aandoening te schrappen van de zogenoemde chronische lijst (Bijlage 1 bij Besluit zorgverzekering) niet is onderbouwd.

Reactie Zorginstituut

In de inleiding van ons rapport (hoofdstuk 1) hebben wij de uitvoeringstoets van de minister van VWS en onze aanpak daarvan omschreven. Wij volgen in onze planning van de verschillende rapporten die voorzien zijn over de fysio- en oefentherapie het tijdsplan dat in de uitvoeringstoets is opgenomen. De Adviescommissie Pakket van het Zorginstituut heeft geadviseerd pas te rapporteren over specifieke aandoeningen, nadat het algemene advies over de (her)inrichting van de te verzekeren prestatie is uitgebracht. Om die reden beschrijven wij in dit rapport alleen de stand van de wetenschap en praktijk voor de gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens en brengen wij op grond van een aantal

aannames de mogelijk (theoretische) substitutie-effecten in beeld van een eventuele opnemng van deze interventie in de basisverzekering.

Toetsing aan de pakketcriteria noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid blijft in dit rapport achterwege, omdat we daarmee vooruit zouden lopen op onze advisering over de (her)inrichting van de te verzekeren prestatie.

Het is aan de minister van VWS om te beslissen of zij deze interventie op basis van dit rapport in de basisverzekering opneemt en zo ja, op welke wijze qua aanspraak en bekostiging.

Voor de goede orde merken wij op dat wij in ons rapport niet adviseren om de aandoening claudicatio intermittens te schrappen van de zogenoemde chronische lijst. Wel zal de minister, als zij op basis van dit rapport besluit tot een wijziging in de aanspraak, iets moeten regelen voor wat betreft de vermelding van de aandoening claudicatio intermittens op de zogenoemde chronische lijst.

- **Specifieke opmerkingen**

Raming substitutie-effect

De NFU is van mening dat het in het rapport geraamde substitutie-effect tenminste voor een deel veroorzaakt wordt door de huidige beperking van de aanspraak op fysio- en oefentherapie. Door de beperking van die aanspraak zijn huisartsen meer gaan doorverwijzen naar de tweede lijn, terwijl er geen uitbreiding heeft plaatsgevonden van het macrokader ziekenhuiszorg. Het nu geraamde substitutie-effect mag dan ook niet leiden tot een korting op dat macrokader, aldus de NFU. Ook de NVZ plaatst een aantal opmerkingen bij het geraamde substitutie-effect. Het gaat dan om het bedrag van € 30 voor een behandeling fysio- of oefentherapie, dat volgens de NVZ te laag is ingeschat, om het uitgangspunt dat 95% van de patiënten met claudicatio intermittens in het kader van de stepped care behandeling start met gesuperviseerde oefentherapie en over het kostenverschil tussen een conservatief en een invasief traject en over de onderbouwing van het rekenpercentage (50-70) voor de effectiviteit van de gesuperviseerde oefentherapie. Ook wijst de NVZ erop dat geen afslagpercentage is meegenomen voor de patiënten die op dit moment al gebruik maken van een looptraining en daarna alsnog een invasieve behandeling krijgen. De NVZ merkt verder op dat het bedrag dat het Zorginstituut aangeeft voor het kostenverschil tussen een conservatieve en een invasieve behandeling. Met name het bedrag van € 9.850 voor de kosten van het invasieve traject liggen naar het oordeel van de NVZ aanmerkingen lager, namelijk op € 6.390.

De VvOCM merkt op dat naast de kostenbesparing ook het welbevinden en participatieniveau van de cliënt van groot belang is. Door de oefentherapie leert de cliënt zijn klachten te beïnvloeden en dit heeft een gunstig effect op zowel het participeren als het welbevinden.

Reactie Zorginstituut

Wij geven in ons rapport alleen een raming van het (theoretische) substitutie-effect. Wij doen geen voorstel over een verschuiving van budgetten van de tweede naar de eerste lijn.

Naar aanleiding van de opmerkingen van de NVZ hebben wij het genoemde afslagpercentage in onze raming meegenomen. Het bedrag van € 30 per behandeling (naar boven afgerond) is het bedrag zoals dat over de jaren 2013 en 2014 ten laste van de basisverzekering is gekomen (aandoening chronische lijst).

Vanuit het principe van stepped care is het uitgangspunt dat alle claudicatiopatiënten starten met een conservatieve behandeling. Pas als deze behandeling onvoldoende werkt kan een invasieve behandeling worden overwogen. In onze raming zijn wij er vanuit gegaan van 95% van de patiënten start met de conservatieve behandeling, omdat er altijd uitzonderingen op de hoofdregel bestaan.

Voor de afname van het aantal personen dat een invasieve behandeling ondergaat nadat gesuperviseerde oefentherapie is ingezet, hebben wij de volgende uitgangspunten gehanteerd.
De basiskans op een invasieve ingreep bedraagt 35,4%. Dit percentage is gebaseerd op het aantal behandelingen in 2011.

Als een patiënt gesuperviseerde oefentherapie ondergaat, neemt deze basiskans af met 70%, oftewel als de stepped care benadering wordt toegepast en gesuperviseerde oefentherapie als eerste wordt aangeboden, resteert een kans van 11% op een invasieve behandeling. Dit percentage is een conservatieve vertaling van de uitkomsten die zijn gevonden in de literatuur (Fokkenrood et al, 2014, Nicolaï et al, 2010).

Met deze onderbouwing zullen wij in ons rapport rekenen met een afname van 70% van de basiskans.

Naar aanleiding van de kanttekening die de NVZ plaats bij de kosten van het invasieve traject merken wij op dat de kosten die in openDIS worden weergegeven de kosten zijn voor een losstaand zorgproduct. Een invasief traject bestaat uit meerdere zorgproducten (subtrajecten). De kosten voor een losstaand subtraject zijn lager dan de totale kosten van een invasief traject.
Daarnaast zijn bij de behandeling meerdere specialisme betrokken zijn, namelijk chirurgie en radiologie. Eén kostencomponent, het dotteren en plaatsen van een stent, ligt bij de radioloog. De radioloog heeft dus een parallel zorgtraject, deze kosten zijn additioneel op de kosten voor de chirurgie.
De kosten zoals bepaald in het proefschrift van Fokkenrood geeft gemiddelde kosten van een invasief traject, waarbij alle subtrajecten en kosten voor chirurgie en radiologie zijn meegenomen gebaseerd op daadwerkelijk vergoeding door de zorgverzekeraar voor een invasief traject. Dit is naar ons oordeel representatiever dan de kosten zoals deze in openDIS worden vermeld.

Vorm en duur gesuperviseerde oefentherapie

Belanghebbende partijen onderschrijven onze conclusie dat gesuperviseerde oefentherapie effectiever is dan niet-gesuperviseerde oefenen. Wel plaatsen meerdere partijen (KNGF, Hart&Vaatgroep, NVZ, VvOCM) kanttekeningen bij onze conclusie in het conceptstandpunt dat een effectieve gesuperviseerde oefentherapie bestaat uit ongeveer 33 behandelingen verspreid over een periode van een jaar, waarbij de behandelfrequentie na een intensievere startperiode geleidelijk wordt afgebouwd.

Teijink pleit daarnaast ook voor een levenslange vergoeding van vier behandelingen fysio- en oefentherapie per jaar. Een boost werkt uitstekend volgens zijn jarenlange ervaring, maar bewijs voor de effectiviteit ervan is er niet.

Reactie Zorginstituut

Op basis van de onderzochte literatuur en de meta-analyses zijn er geen harde conclusies te trekken over de meest optimale vorm en duur van gesuperviseerde oefentherapie. Het aantal van ongeveer 33 behandelingen hadden wij gebaseerd op een concretisering van de verschillende fasen in het behandelingschema uit de KNGF-richtlijn. Op basis van de ontvangen reactie hebben wij besloten die concretisering achterwege te laten en voor wat betreft ons oordeel over de effectiviteit van de gesuperviseerde oefentherapie aan te sluiten bij de bandbreedte die in de KNGF-richtlijn is opgenomen, namelijk 29-46 behandelingen.

Met betrekking tot de opmerking van Teijink voor een levenslange vergoeding van vier behandeling fysio- en oefentherapie per jaar, merken wij op dat bewijs ter onderbouwing van de effectiviteit hiervan inderdaad niet voorhanden is. Het Zorginstituut is van oordeel dat deze opmerking meer past binnen de komende advisering over de (her)inrichting van de te verzekeren prestatie als geheel. Met name de vraag wat noodzakelijk te verzekeren zorg is, speelt hierbij een rol en de beantwoording van die vraag is in dit rapport niet aan de orde (zie paragraaf 1.3).

Beklijven effect gesuperviseerde oefentherapie

De NFU schrijft dat het onduidelijk is of gesuperviseerde oefentherapie op termijn ook een duurzame behandeling is of dat een deel van de patiënten alsnog invasief moet worden behandeld. Teijink geeft aan dat naar zijn opvatting de komende jaren, bijvoorbeeld wat voor wat betreft de samenstelling van het trainingsprogramma, een efficiëncyslag kan worden gemaakt op basis van dataverzameling en monitoring.

Reactie Zorginstituut

Wij concluderen in dat rapport dat gesuperviseerde oefentherapie een effectieve behandeling is bij patiënten met claudicatio intermittens. Waar in de toekomst meer duidelijkheid over moet komen, is hoe lang de interventie en begeleiding moet voortduren en in hoeverre het effect van de interventie beklijft. Vanuit het bredere perspectief van het Zinnige zorg traject bij perifeer arterieel vaatlijden is dit een aandachtspunt.

Vergelijking gesuperviseerde oefentherapie versus niet-gesuperviseerd oefenen

Het KNGF en de NFU vragen zich af waarom geen vergelijking is gemaakt tussen gesuperviseerde oefentherapie met een operatieve interventie of enige andere vorm van usual care.

Reactie Zorginstituut

In dit rapport beschrijven wij de effectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie versus niet-gesuperviseerd oefenen. Hierbij zijn wij uitgegaan van de stepped care benadering, waarin iedere patiënt met claudicatio intermittens in eerste instantie een conservatieve behandeling krijgt aangeboden, overeenkomstig nationale en internationale richtlijnen.

AGREE-score

Het NHG is teleurgesteld over de lage score van de NHG-standaard Perifeer Arterieel Vaatlijden uit 2014. Bij beoordeling met het AGREE-instrument scoorde deze richtlijn 14 procent. Die lage score wordt, aldus het NHG, doorgaans veroorzaakt doordat veel informatie over de methoden die zijn gevolgd bij de ontwikkelingen van standaarden niet in de richtlijnen zelf is opgenomen, maar in documenten waarin meer in detail wordt ingegaan op de werkwijze van het NHG bij het opstellen

van standaarden. Het NHG verzoekt de standaard, in het licht van het bovenstaande, opnieuw te scoren.
Het KNGF stelt een vergelijkbare vraag over de AGREE-score van de KNGF-richtlijn Symptomatisch perifere arterieel vaatlijden.

Reactie Zorginstituut

Voor wat betreft de NHG-standaard concluderen wij dat het NHG een verbetering heeft gemaakt met het publiceren van de handleiding in 2015. Het is naar ons oordeel echter niet passend om een standaard uit 2014 te scoren op basis van een handleiding uit 2015.

De AGREE-score van de KNGF-richtlijn hebben wij verhoogd van 33% naar 55%, omdat alsnog de herziene richtlijn uit 2014 is beoordeeld (in plaats van de eerdere richtlijn uit 2013).

Multidisciplinaire richtlijn

Het KNGF en Teijink zijn verbaasd dat in het rapport vrijwel geen aandacht wordt geschonken aan de bijna afgeronde (2016) concept multidisciplinaire richtlijn Perifere Arterieel Vaatlijden onderste extremiteit. Dit omdat deze richtlijn opnieuw bevestigt dat gesuperviseerde oefentherapie is aangewezen als primaire behandeling bij patiënten met claudicatio intermittens.

Reactie Zorginstituut

Wij hebben deze conceptrichtlijn recent ontvangen en de voorlopige aanbeveling uit die richtlijn toegevoegd in ons rapport.

SMD (standardized mean difference) versus MID

Teijink geeft aan dat er in december 2015 een publicatie is verschenen van L. Gommans die voor het eerst een MID (minimally important difference) heeft bepaald voor de klinisch relevante effecten van gesuperviseerde oefentherapie.

Reactie Zorginstituut

Wij hebben kennisgenomen van dit artikel, maar kunnen deze publicatie niet meenemen omdat publicatie heeft plaatsgevonden buiten de tijdshorizon van de door ons uitgevoerde literatuursearch.

8 Conclusie Zorginstituut

8.1 Inleiding

Zoals in paragraaf 1.3.2 aangegeven, beantwoorden wij in dit rapport de vraag of de gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens voldoende effectief is (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk). Daarnaast brengen wij de mogelijke substitutie-effecten in beeld van de eventuele opneming van deze interventie in de basisverzekering.

Wij hebben, mede op het advies van de ACP, besloten om in dit rapport af te zien van een beoordeling van de gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens aan de pakketcriteria noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Met een beoordeling van deze criteria zouden wij vooruitlopen op het door de minister van VWS gevraagde advies over de (her)inrichting van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie in de Zorgverzekeringswet.

In zijn vergadering van 15 februari 2016 heeft de Wetenschappelijk Adviesraad van het Zorginstituut de Raad van Bestuur positief geadviseerd over de in dit rapport beschreven beoordeling van de effectiviteit van gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens.

8.2 Effectiviteit gesuperviseerde oefentherapie

Het Zorginstituut concludeert dat gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens voldoende effectief is.

Een effectieve gesuperviseerde oefentherapie bestaat uit 29-46 behandelingen verspreid over een jaar, waarbij na een intensieve periode de frequentie geleidelijk aan wordt afgebouwd, met als uiteindelijk doel het zelfstandig voortzetten van het lopen.

Die geleidelijke afbouw zal, gelet de patiëntengroep, niet voor iedereen volgens eenzelfde frequentie hoeven plaats te vinden. De voorgestelde bandbreedte voorziet hierin.

8.3 Substitutie-effecten

Voor het berekenen van het (theoretische) substitutie-effect zijn wij uitgegaan van een gemiddelde van 37 behandelingen.

Bij het berekenen wij de substitutie-effecten, hebben wij als uitgangspunt genomen dat, met toepassing van stepped care, 95% van de doelgroep start met gesuperviseerde oefentherapie als minst invasieve behandeling van claudicatio intermittens.

Het eventueel opnemen in de basisverzekering van 29-46 behandelingen gesuperviseerde oefentherapie levert per saldo een substitutie-effect op van € 21,5 miljoen op jaarbasis.

In welke mate deze opbrengst ook daadwerkelijk wordt bereikt, is mede afhankelijk van de wijze waarop aan de gesuperviseerde oefentherapie in de regelgeving en in de uitvoeringspraktijk vorm en inhoud wordt gegeven.

8.4

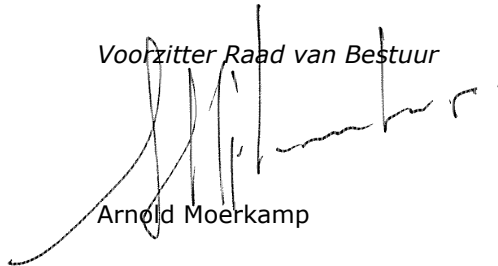
Tot slot

Eind 2016 brengen wij een advies uit over een zinnige en zuinige inrichting van de integrale te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie. In dat advies zal onder meer de vraag 'Wat is noodzakelijk te verzekeren fysio- en oefentherapie?' prominent aan de orde komen en zullen we ingaan op de randvoorwaarden voor de uitvoering.

Hoewel wij niet vooruit kunnen lopen op dat advies, zal dat het advies over de integrale te verzekeren prestatie ook van toepassing zijn op de interventie gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Arnold Moerkamp', written over the printed name.

Arnold Moerkamp



> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

Zorginstituut
T.a.v. de heer drs.A.H.J. Moerkamp,
Voorzitter Raad van bestuur van ZiNL
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

**Directoraat Generaal
Curatieve Zorg**
Directie Curatieve Zorg
Team B

Bezoekadres:
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
T 070 340 79 11
F 070 340 78 34
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Inlichtingen bij
L.E. Bruns
(Senior) Beleidsmedewerker

T 070-3407707

M +31(0)6-21160493
le.bruns@minvws.nl

Datum **6 - NOV. 2015**
Betreft Substitutiemogelijkheden bij fysiotherapie

Kenmerk
141126-852993-CZ

*Correspondentie uitsluitend
richten aan het retouradres
met vermelding van de
datum en het kenmerk van
deze brief.*

Geachte heer Moerkamp,

Bij het Algemeen Overleg Pakketmaatregelen op 18 juni 2015 heeft de vaste commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport van de Tweede Kamer mijn aandacht gevraagd voor het onnodig gebruik van zware vormen van zorg dat mogelijk zou worden bevorderd door de inhoud van het verzekerde pakket. In dit verband werd als voorbeeld genoemd de fysiotherapie bij claudicatio intermittens (etalagebenen), waarvan de eerste 20 behandelingen voor verzekerden van 18 jaar en ouder niet in het pakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) zijn opgenomen. Dit zou tot ongewenste substitutie naar medisch-specialistische zorg -in dit geval vaatchirurgie- kunnen leiden. In reactie hierop heb ik geantwoord dat met het oog op het bevorderen van substitutie en van gepast gebruik volgens het principe van stepped care, gezien moet worden of lichtere zorgvormen onderdeel van het verzekerde pakket moeten zijn. In dat licht heb ik over de fysiotherapie aangegeven dat er een concreet en getoetst voorstel moet komen of voor enkele specifieke aandoeningen, zoals bijvoorbeeld claudicatio intermittens, met ingang van 2017 de eerste behandelingen fysiotherapie duurzaam in het basispakket kunnen worden opgenomen. Een dergelijke opname in het Zvw-pakket moet eraan bijdragen dat door fysiotherapie bij specifieke aandoeningen waarvoor fysiotherapie de eerst aangewezen behandeloptie, sprake is van aantoonbare en inboekbare substitutie.

Op ambtelijk niveau heeft hierover overleg plaatsgevonden met het Zorginstituut Nederland, het Koninklijk Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN). In dit overleg is het verband gelegd met het Programma Zinnige Zorg dat het Zorginstituut uitvoert. In het kader van dat programma vindt binnen het gebied Ziekten van hart- en vaatstelsel een verdiepingsonderzoek plaats naar zorg bij perifeer arterieel vaatlijden (PAV) dat begin 2016 wordt afgerond. Aan de hand van de uitkomsten van dit verdiepingsonderzoek PAV zou het Zorginstituut kunnen adviseren over opname in het Zvw-pakket van de eerste behandelingen fysiotherapie bij claudicatio intermittens. Verder zijn tijdens dit overleg naast claudicatio intermittens nog drie andere aandoeningen genoemd waarbij vergoeding van de eerste behandelingen fysiotherapie uit het Zvw-pakket mogelijk zou kunnen bijdragen aan substitutie vanuit medisch-specialistische zorg en daarmee tot een meer gepast gebruik van zorg.



**Directoraat Generaal
Curatieve Zorg**
Directie Curatieve Zorg
Team B

Kenmerk
141126-852993-CZ

Deze aandoeningen betreffen artrose van knie en heup (is ook opgenomen in het Programma Zinnige Zorg), reumatoïde aandoeningen en hernia met motorische uitval.

Gelet op het bevorderen van substitutie en meer gepast gebruik van zorg verzoek ik het Zorginstituut een instroomadvies over de eerste behandelingen fysiotherapie bij claudicatio intermittens waarin het Zorginstituut zich aan de hand van de vigerende pakketcriteria uitspreekt over de mogelijke opname in het Zvw-pakket. Ik verzoek het Zorginstituut daarbij in zijn advies mee te nemen hoe effecten, in de zin van gepast gebruik van zorg en substitutie, van een mogelijke opname van fysiotherapie bij claudicatio intermittens gemeten kunnen worden. Gaarne ontvang ik het rapport van het Zorginstituut voor 1 april 2016. Ook verzoek ik het Zorginstituut in zijn advies aan te geven wat de budgettaire consequenties zijn van opname in het verzekerde pakket van de Zvw, daarbij rekening houdend met de besparing die voorkomt uit een verminderd gebruik van medisch-specialistische zorg, te weten vaatchirurgie. Met het oog op de noodzakelijke voorbereiding van de besluitvorming komend voorjaar over een eventuele pakketopname per 1 januari 2017, ontvang ik uw inzichten omtrent de budgettaire gevolgen graag zo vroeg mogelijk maar uiterlijk voor 1 maart 2016.

Daarnaast verzoek ik het Zorginstituut mij in een later stadium te adviseren of vergoeding uit het Zvw-pakket van de eerste behandelingen fysiotherapie bij artrose van knie en heup, reumatoïde aandoeningen en hernia met motorische uitval leidt tot substitutie van zorg en meer gepast gebruik van zorg. De rapporten over deze drie aandoeningen ontvang ik graag begin 2017.

Ook zou ik graag mede aan de hand van deze casus van het Zorginstituut een bredere beschouwing ontvangen over een verstandige, zinnige en zuinige inrichting van de fysiotherapie in het Zvw-pakket. Staan de prikkels op de juiste manier om de meest gunstige uitkomst te krijgen. Ik denk daarbij ook aan de wetenschappelijke onderbouwing van langer doorbehandelen. Verder vraag ik specifieke aandacht voor de verkeerde prikkels die kunnen ontstaan door omdraaiing van het vergoedingensysteem (ipv de eerste 20 behandelingen zelf betalen, de eerste behandelingen vergoeden). Ik denk hierbij ook aan het risico dat behandelingen die mensen zelf kunnen betalen of die (door natuurlijk herstel) vanzelf overgaan, ten lasten van de zorgverzekering worden gebracht waardoor de zorg voor chronisch zieken zou kunnen worden verdrongen.



Ook verzoek ik in deze analyse in te gaan op de eigen verantwoordelijkheid van de patiënt om oefeningen te doen en andere aanwijzingen van de fysiotherapeut op te volgen, met het oog op een betere uitkomst van de fysiotherapeutische behandeling.

**Directoraat Generaal
Curatieve Zorg**
Directie Curatieve Zorg
Team B

Ik ontvang dit bredere rapport graag na de zomer van 2016.

Kenmerk
141126-852993-CZ

Ik zie uw rapporten met belangstelling tegemoet.

Hoogachtend,

de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

mw. drs. E.I. Schippers

Bijlage 2: Beschouwing van de te verzekeren prestatie fysio- en oefentherapie

Wettelijk kader

Zorgverzekeringswet (Zvw)

In artikel 10, onder a, van de Zvw is bepaald dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan geneeskundige zorg inhoudt.

Artikel 11, derde lid, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering.

Besluit zorgverzekering (Bzv)

In artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv is bepaald dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg.

In artikel 2.1, derde lid van het Bzv is bepaald dat een verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht heeft voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw (artikel 2.4, eerste lid, Bzv). Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch-specialisten, klinisch psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, met uitzondering van de zorg zoals tandarts-specialisten die plegen te bieden, alsmede paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6. die plegen te bieden.

Paramedische zorg omvat fysiotherapie, oefentherapie, logopedie, ergotherapie en dieetadvisering.

In artikel 2.6, tweede lid, Bzv is bepaald dat fysiotherapie en oefentherapie de zorg omvat zoals die fysiotherapeuten en oefentherapeuten die plegen te bieden ter behandeling van de in bijlage 1 (verder te noemen: de chronische lijst) aangegeven aandoeningen, voor zover de daarbij aangegeven termijn niet is overschreden. Deze zorg omvat voor verzekerden van achttien jaar en ouder niet de eerste twaalf behandelingen. Voor verzekerden jonger dan achttien jaar bestaat fysiotherapie en oefentherapie in andere gevallen dan artikel 2.6, tweede lid, Bzv, tevens uit ten hoogste negen behandelingen van dezelfde aandoening per jaar, bij ontoereikend resultaat te verlengen met ten hoogste negen behandelingen.

Met andere woorden: voor verzekerden tot 18 jaar bestaat aanspraak op fysio- en oefentherapie bij de op de chronische lijst opgenomen aandoeningen vanaf de eerste behandeling, voor zover de daarbij aangegeven termijn niet is overschreden en de verzekerde daarop redelijkerwijs is aangewezen. Voor aandoeningen die niet op de chronische lijst zijn opgenomen, is fysio- en oefentherapie voor verzekerden tot 18 jaar ook vanaf de eerste behandeling een te verzekeren prestatie. Het gaat dan om ten hoogste negen behandelingen van dezelfde aandoening per jaar, bij ontoereikend resultaat te verlengen met ten hoogste negen behandelingen.

Voor verzekerden van 18 jaar en ouder komen (per 1 januari 2011) de eerste 12 behandeling fysio- en oefentherapie per aandoening voor eigen rekening, dan wel

(deels) ten laste van de aanvullende verzekering. Vanaf de dertiende behandeling is fysio- en oefentherapie voor verzekerden van 18 jaar en ouder een te verzekeren prestatie voor de aandoeningen die zijn opgenomen op de chronische lijst, voor zover de daarbij aangegeven termijn niet is overschreden en de verzekerde daarop redelijkerwijs is aangewezen.

Langdurig en intermitterend

Uit de toelichting bij de Regeling paramedische zorg ziekenfondsverzekering (inwerking getreden per 1 januari 1996) is op te maken dat de wetgever met het begrip langdurige fysio- en oefentherapie meer dan achttien behandelingen oefentherapie en aanzienlijk meer dan negen behandelingen fysiotherapie bedoelde.

Deze langdurige behandelingen waren geïndiceerd bij specifieke benoemde chronische aandoeningen. Het betrof:

1. aandoeningen die continu en gedurende verschillende jaren moesten worden behandeld;
2. (acute) aandoeningen met een zgn. geprotaheerd verloop (aandoeningen die eenmalig in enig jaar langer moesten worden behandeld);
3. aandoeningen die in een of meer jaren tijdens wisselende perioden kortere of langere tijd moesten worden behandeld.

Het betrof dus zowel langdurige aaneengesloten behandelperioden als kortdurende regelmatig terugkerende (intermitterende) behandelperioden.

De chronische lijst

De chronische lijst is tot stand gekomen bij de inwerkingtreding van de Regeling paramedische hulp ziekenfondsverzekering per 1 januari 1996. De wettelijke regeling ging op dat moment uit van kortdurende behandelingen (negen behandelingen en eventuele verlenging met nogmaals negen behandelingen) en van langdurige of intermitterende behandeling van de zogenoemde chronische aandoeningen, met aanspraak op het noodzakelijk aantal behandelingen.

De chronische lijst is destijds opgesteld in overleg met alle betrokken partijen, waaronder patiënten/consumenten, verzekeraars, aanbieders, verwijzers, de inspectie en wetenschappelijke instituten. Uitgangspunt voor de chronische lijst was de basislijst chronische aandoeningen uit het NIVEL-rapport 'De omvang van de fysiotherapeutische behandeling naar verschillende patiëntencategorieën'.

Claudicatio intermittens is als aandoening op deze chronische lijst als volgt opgenomen:

'Claudicatio intermittens (vasculair) graad 2 of 3 Fontaine'. De duur van de behandeling bedraagt maximaal 12 maanden.

Uitzondering: Bekkenfysiotherapie

In artikel 2.6, derde lid, van het Bzv, is bepaald dat fysiotherapie tevens omvat bekkenfysiotherapie in verband met urine-incontinentie. Deze zorg omvat voor de verzekerden van achttien jaar of ouder ten hoogste negen behandelingen.

Historische context

De aanspraken fysio- en oefentherapie, zoals die in het Besluit paramedische hulp ziekenfondsverzekering 1974 waren geregeld, waren onbeperkt.

In 1994 wilde het kabinet de aanspraken fysio- en oefentherapie echter beperken en vroeg hierover advies aan de toenmalige Ziekenfondsraad en Zorgverzekeraars

Nederland (ZN).

Dit kabinet (Lubbers III) stelde drie mogelijkheden voor om tot de gewenste versoering te komen:

1. beperking van de aanspraken door de kosten van de eerste zes behandelingen ten laste van de verzekerden te brengen;
2. maximering van het aantal behandelingen (bijvoorbeeld tot 12 of 24);
3. invoering van een eigen bijdrage van 50% voor de eerste twaalf behandelingen.

Op basis van de adviezen van ZN en de Ziekenfondsraad concludeerde het volgende kabinet (Kok I) dat een zorginhoudelijke beperking de voorkeur verdiende boven door de het kabinet Lubbers III aangedragen mogelijkheden.

Het kabinet Kok I besloot de aanspraak op fysio- en oefentherapie te beperken door middel van invoering van de lijst 'Aandoeningen langdurige en intermitterende fysiotherapie, oefentherapie Cesar en oefentherapie Mensendieck'.

Voor deze beperking werd een zogenoemd 2-clustermodel gehanteerd.

- Cluster 1: beperkt tot maximaal negen behandelingen fysiotherapie, oefentherapie of kinderfysiotherapie van de meer acute blessures en stoornissen aan het bewegingsapparaat, met eventuele verlenging met nog eens negen behandelingen oefentherapie of kinderfysiotherapie.¹
- Cluster 2: beperkt tot langduriger of intermitterende behandeling met fysiotherapie of oefentherapie van de zogenaamde 'chronische aandoeningen' met aanspraak op het noodzakelijke aantal behandelingen. Dit betreft de aandoening die zijn opgenomen op de zogenoemde chronische lijst.

Vanwege de stijging van collectief verzekerde zorguitgaven, besloot het kabinet Balkenende II om per 1 januari 2004 bij de aanspraak voor verzekerden van 18 jaar en ouder de vergoeding van de eerste 9 behandelingen per aandoening uit te sluiten. De financiële overschrijdingen van het Budgettair Kader Zorg over 2009 en 2010 leidde tot het besluit van het kabinet Balkenende IV dat voor verzekerden van 18 jaar en ouder met ingang van 2011 de eerste twaalf behandelingen van een aandoening van de chronische lijst niet in het basispakket zitten.

In het Regeerakkoord VVD-CDA 'Vrijheid en verantwoordelijkheid' was opgenomen dat met ingang van 2012 voor verzekerden van 18 jaar en ouder de eerste 15 behandelingen fysio- en oefentherapie voor eigen rekening komen. Dit zijn per 1 januari 2012 de eerste 20 behandelingen per aandoening geworden.

¹ Per indicatie per kalenderjaar. Als reden voor de mogelijkheid om de eerste negen behandelingen kinderfysiotherapie uit te breiden met negen behandelingen werd aangevoerd dat behandeling met kinderfysiotherapie veelal is gericht op problematiek die samenhangt met de ontwikkeling van het kind en daarom in veel gevallen niet in negen behandelingen per jaar kan worden behandeld. Bovendien vergt in een aantal gevallen het betrekken van de ouders/verzorgers bij de behandeling of het instrueren van hen extra tijd.



Bijlage 3

**GESUPERVISEERDE OEFENTHERAPIE VS.
THUISGEBASEERDE OEFENPROGRAMMA'S OF
LOOPADVIES VOOR CLAUDICATIO
INTERMITTENS**

RAPPORT VOOR ZORGINSTITUUT NEDERLAND

Datum: 20 november 2015

Auteurs: Joan Vlayen, Ann Van den Bruel, Yolba Smit

joan.vlayen@me-ta.eu

Inhoudstafel

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | AFBAKENING ONDERZOEKSVRAAG | 5 |
| 2 | OPERATIONALISATIE ONDERZOEKSVRAAG | 6 |
| 2.1 | UITWERKING PICO | 6 |
| 2.2 | ZOEKSTRATEGIE | 7 |
| 2.3 | SELECTIE | 7 |
| 2.4 | BEOORDELING VAN DE METHODOLOGISCHE KWALITEIT | 8 |
| 2.5 | DATA-EXTRACTIE | 9 |
| 2.6 | META-ANALYSE | 9 |
| 2.7 | TOEKENNEN VAN NIVEAU VAN BEWIJS | 11 |
| 3 | LITERATUUROVERZICHT | 15 |
| 3.1 | OPBRENGST LITERATUURZOEKTOCHT | 15 |
| 3.2 | KWALITEITSBEOORDELING | 25 |
| 3.3 | EFFECT OP CRUCIALE UITKOMSTMATEN | 29 |
| 3.3.1 | Maximale Loopafstand | 29 |
| A) | 6 weken | 29 |
| B) | 3 maanden | 29 |
| C) | 6 maanden | 30 |
| D) | 9 maanden | 31 |
| E) | 12 maanden of meer | 31 |
| F) | Subgroepanalyses | 32 |
| G) | Sensitiviteitsanalyses | 33 |
| 3.3.2 | Kwaliteit van leven | 35 |
| A) | SF-36 | 36 |
| B) | Instrumenten andere dan SF-36 | 37 |
| C) | Sensitiviteitsanalyses | 37 |
| 3.4 | EFFECT OP BELANGRIJKE UITKOMSTMATEN | 41 |
| 3.4.1 | Pijnvrije loopafstand | 41 |
| 3.4.2 | Mortaliteit | 42 |
| 3.5 | ANDERE UITKOMSTEN | 43 |
| 3.5.1 | Compliance | 43 |

| | |
|--|------------|
| 3.5.2 Operatieve interventies | 44 |
| 3.6 LOPENDE STUDIES | 44 |
| 4 DISCUSSIE | 45 |
| 4.1 EFFECTIVITEIT GESUPERVISEERDE OEFENTHERAPIE | 45 |
| 4.1.1 Maximale loopafstand | 45 |
| A) Algemene analyse..... | 45 |
| B) Subgroepanalyses..... | 45 |
| C) Sensitiviteitsanalyses..... | 45 |
| D) Ontbrekende studies | 46 |
| E) Vergelijking met de literatuur..... | 46 |
| F) Vertaling naar de praktijk | 47 |
| 4.1.2 Kwaliteit van leven | 48 |
| 4.1.3 Overige uitkomsten | 48 |
| 4.2 VERGELIJKING MET FOKKENROOD ET AL..... | 48 |
| 4.3 BIAS EN HETEROGENITEIT VAN GEÏNCLUDEERDE STUDIES | 50 |
| 4.4 KENMERKEN TRIALS MET KLINISCH RELEVANTE EFFECTEN | 51 |
| 4.5 RESULTATEN CRUCIALE UITKOMSTEN IN NEDERLANDSE STUDIES..... | 52 |
| 4.6 BEPERKINGEN VAN HET RAPPORT | 53 |
| 5 CONCLUSIES..... | 53 |
| 6 APPENDICES..... | 55 |
| APPENDIX 1. ZOEKSTRATEGIEËN | 55 |
| APPENDIX 2. LIJST MET GEËXCLUDEERDE STUDIES..... | 57 |
| APPENDIX 3. KWALITEITSBEOORDELINGEN..... | 62 |
| APPENDIX 4. GRADE PROFIELEN | 68 |
| APPENDIX 5. EVIDENCE TABLES..... | 80 |
| APPENDIX 6. FOREST PLOTS..... | 104 |
| 7 REFERENTIES..... | 113 |

Afkortingen

| | |
|-------|---|
| 6MWD | 6-minuten loopafstand |
| 95%BI | 95% betrouwbaarheidsinterval |
| 95%CI | 95% confidence interval |
| ANOVA | Analysis of variance |
| CCCQ | Charing Cross Claudication Questionnaire |
| CoI | Conflict of interest |
| CPS | Claudication Pain Scale |
| EQ-5D | EuroQol 5 dimensies |
| HTA | Health Technology Assessment |
| ICQ | Intermittent Claudication Questionnaire |
| ITT | Intention to treat |
| KCE | Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg |
| MA | Meta-analysis |
| MD | Mean difference |
| MID | Minimally important difference |
| MWD | Maximale loopafstand |
| MWT | Maximale looptijd |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| PAQ | Peripheral Artery Questionnaire |
| PTA | Percutane Transluminele Angioplastie |
| QoL | Quality of life |
| RCT | Randomized controlled trial |
| SD | Standaarddeviatie |
| SF-36 | Short-Form 36-Item Health Survey |
| SMD | Standardized mean difference |

1 AFBAKENING ONDERZOEKSVRAAG

Zorginstituut Nederland wil beoordelen of gesuperviseerde oefentherapie een effectievere behandeling is bij patiënten met claudicatio intermittens dan niet gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies.

In 2013 is er een Cochrane review geschreven over dit onderwerp ¹. Het ZIN wil deze cochrane review laten update door een onafhankelijke onderzoeksgroep (ME-TA). De effecten worden beoordeeld met GRADE.

De volgende onderzoeksvragen worden beantwoord:

- Is gesuperviseerde oefentherapie een meer effectieve behandeling dan niet gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies bij patiënten met gediagnosticeerde claudicatio intermittens na 3, 6, 9 en 12 maanden?
- Is gesuperviseerde oefentherapie langer dan 3 maanden effectiever ten opzichte van gesuperviseerde oefentherapie korter dan 3 maanden?

2 OPERATIONALISATIE ONDERZOEKSVRAAG

2.1 UITWERKING PICO

In Tabel 1 wordt de afbakening van de eerste onderzoeksvraag weergegeven wat betreft de populatie, interventie, vergelijking, uitkomsten en type studie (PICOS schema). Deze bouwt voort op de onderzoeksvraag uit de Cochrane review van Fokkenrood et al. ¹, maar er zijn enkele verschillen:

- Fokkenrood et al. includeerden enkel studies over oefentherapie van minstens 6 weken. Deze restrictie werd voor dit rapport niet gemaakt, gezien dit van de *a priori* veronderstelling uitgaat dat kortere programma's niet werken.
- Fokkenrood et al. includeerden enkel studies over oefentherapie met minstens 50% looptraining of training van de onderste ledematen. Ook deze restrictie werd voor dit rapport niet gemaakt, gezien dit van de *a priori* veronderstelling uitgaat dat anders samengestelde programma's niet werken.

Alleen loopafstand en levenskwaliteit werden voor dit rapport als cruciale uitkomstmaten meegenomen.

Tabel 1. PICOS schema medische onderzoeksvraag.

| | |
|------------------|---|
| P = population | Patiënten (18+) met claudicatio intermittens (Fontaine 2/Rutherford 1-3) tgv arterieel lijden (diagnose obv vragenlijst of klinisch, i.e. enkel-arm-index <0,9 in rust) |
| I = intervention | Gesuperviseerde oefentherapie |
| C = comparator | Niet-gesuperviseerde oefenprogramma's: zowel loopadvies (al dan niet als onderdeel van levensstijlaanpassing, met of zonder logboek of op voorhand bepaald oefenschema), als gestructureerde thuisgebaseerde oefenprogramma's zijn acceptabel Studies met een controlegroep die helemaal geen oefenprogramma of loopadvies kreeg, werden uitgesloten |
| O = outcomes | Cruciaal <ul style="list-style-type: none"> - Loopafstand: maximale loopafstand (meters), maximale looptijd (minuten of seconden) - Levenskwaliteit: SF-36 (met 8 subdomeinen), SF-20, SF-12, EQ-5D, CCCQ Belangrijk |

| | |
|-------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Pijnvrije loopafstand, pijnvrije looptijd - Mortaliteit |
| Follow up | 3, 6, 9 en 12 maanden |
| S = study designs | Gerandomiseerde studies (RCT's) |

Voor de tweede onderzoeksvraag werd in overleg met het Zorginstituut Nederland geen extra search gedaan. Op basis van sensitiviteitsanalyses (zie verder) werd nagegaan wat de effectgrootte is van (1) gesuperviseerde oefentherapie langer dan 3 maanden ten opzichte van niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies en (2) gesuperviseerde oefentherapie korter dan 3 maanden ten opzichte van niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies, en of deze effectgroottes verschillen. De beperking dat deze vergelijking indirect is werd aanvaard.

2.2 ZOEKSTRATEGIE

We hanteerden dezelfde zoekstrategie als de Cochrane review voor het updaten van de literatuur.

De update werd een eerste maal uitgevoerd met zoekdatum 1 juli 2015. Deze zoektocht werd geüpdated met zoekdatum 20 september 2015, en dit met dezelfde zoektermen.

De volgende elektronische databanken werden doorzocht voor recentere RCT's:

- Medline (systematische reviews en primaire studies)
- EMBASE (systematische reviews en primaire studies)
- Cochrane Library:
- Cochrane Database of Systematic Reviews (systematische reviews)
- HTA database en DARE (systematische reviews)
- CENTRAL (primaire studies)

Er werd ook gezocht naar lopende studies in vijf trial registers (www.clinicaltrials.gov, www.controlled-trials.com, www.clinicaltrialsregister.eu, www.apps.who.int, www.trialregister.nl).

2.3 SELECTIE

In de Cochrane review werden 14 RCT's geïncludeerd, allen gepubliceerd vóór september 2012¹. Fokkenrood et al. hanteerden hiervoor de volgende selectiecriteria:

- Studies: parallel-group RCT's (ongeacht intention-to-treat analyse) die gesuperviseerde oefentherapie vergeleken met niet-gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met perifeer arterieel lijden;

- Populatie: volwassenen (18+) met claudicatio intermittens (Fontaine II/Rutherford 1-3) tgv arterieel lijden (diagnose obv vragenlijst of klinisch) die in aanmerking komen voor conservatieve behandeling; exclusie van studies met asymptomatische patiënten;
- Interventie: gesuperviseerd oefenprogramma gedurende minstens 6 opeenvolgende weken en minstens 50% looptraining of training van de onderste ledematen; geen limiet qua frequentie of intensiteit van het oefenprogramma;
- Comparator: niet-gesuperviseerde oefentherapie, gedefinieerd als loopadvies (met of zonder logboek of op voorhand vastgelegd oefenschema) of gestructureerd thuisgebaseerd oefenprogramma; exclusie van studies met een controlegroep die geen oefentherapie of loopadvies kreeg, of die enkel gewone zorg kreeg (met behoud van normale lichaamsactiviteit);
- Uitkomsten: primair: maximale loopafstand of –tijd op loopband; secundair: pijnvrije loopafstand of –tijd op loopband, mortaliteit, compliance, levenskwaliteit.

In deze update werden een aantal wijzigingen aangebracht in de inclusie en exclusiecriteria (zie ook hogerop):

- Fokkenrood et al. includeerden enkel studies over oefentherapie van minstens 6 weken. Deze restrictie werd voor dit rapport niet gemaakt, gezien dit van de *a priori* veronderstelling uitgaat dat kortere programma's niet werken.
- Fokkenrood et al. includeerden enkel studies over oefentherapie met minstens 50% looptraining of training van de onderste ledematen. Ook deze restrictie werd voor dit rapport niet gemaakt, gezien dit van de *a priori* veronderstelling uitgaat dat anders samengestelde programma's niet werken.
- Alleen loopafstand en levenskwaliteit werden voor dit rapport als cruciale uitkomstmaten meegenomen.

Een dubbelselectie werd door twee onafhankelijke onderzoekers uitgevoerd, volgens inclusiecriteria die in het PICOS schema zijn genoemd. Enkel studies gepubliceerd in full-text in het Engels of Nederlands werden geselecteerd. Abstracts werden enkel in overweging genomen indien de methodologische kwaliteit van de studie voldoende kon beoordeeld worden en de data-extractie volledig kon gebeuren, eventueel na contact met de auteurs.

Redenen voor exclusie werden expliciet weergegeven. Indien de twee onderzoekers geen consensus konden bereiken over de inclusie van een studie, gaf de mening van een derde onderzoeker de doorslag.

Systematische reviews en andere vormen van evidence synthese werden enkel geselecteerd als bron van primaire studies.

2.4 BEOORDELING VAN DE METHODOLOGISCHE KWALITEIT

Dubbelbeoordeling van de kwaliteit van de te includeren studies werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers aan de hand van de Risk of Bias Tool van de Cochrane

Collaboration. De 14 RCT's geïnccludeerd in de Cochrane review ondergingen een kwaliteitscheck door één onderzoeker.

Discordante scores werden opgelost door discussie. Indien de twee onderzoekers geen consensus konden bereiken, gaf de mening van een derde onderzoeker de doorslag.

De resultaten van deze beoordeling werden gerapporteerd samen met de resultaten van de data-extractie (zie hieronder).

2.5 DATA-EXTRACTIE

Er werd een overzicht gegeven van de karakteristieken van alle geïnccludeerde studies, in tabelvorm en beschrijvend. De data in de tabellen werden door één onderzoeker ingevoerd en door een tweede onderzoeker gecontroleerd.

De resultaten werden weergegeven per uitkomst, met waar nodig herberekening van de resultaten op basis van de gegevens uit het artikel.

2.6 META-ANALYSE

De meta-analyses uit de Cochrane review werden geüpdated waar mogelijk. Enkel voor de cruciale uitkomstmaten werden meta-analyses uitgevoerd. Voor kwaliteit van leven werden de resultaten van de SF-36 subdomeinen niet gepoold met de resultaten van andere instrumenten, die de totale kwaliteit van leven meten.

Alle resultaten die beschikbaar waren voor meta-analyses waren continu. Hierdoor werd gekozen voor een mean difference indien de studies dezelfde schaal gebruikten (SF-36) of voor een standardised mean difference indien de studies een verschillende schaal gebruikten (kwaliteit van leven) of indien de studies dezelfde uitkomst op een verschillende manier hadden bepaald (verschillen in loopbandprotocols zoals snelheid en weerstand). Deze analysemethode wijkt af van die van de Cochrane review¹. Fokkenrood et al. vergeleken (gemiddelde arm A/gemiddelde arm A + arm B) met (gemiddelde arm B/gemiddelde arm A + arm B). Bijkomende uitleg over het waarom van deze methode, waarbij elke patiënt drie maal in de analyses voorkomt, werd niet ontvangen. Wij kozen voor een standaard analyse, waarbij elke patiënt slechts 1 keer in elke meta-analyse voorkomt. Mean differences werden wel omgerekend naar standardised mean differences voor de interpretatie van de onnauwkeurigheid (GRADE, zie hieronder).

Er werd voor elke analyse een random effects model gebruikt, omdat we heterogeniteit verwachtten door de verschillen in populaties, gesuperviseerde oefentherapie en controlebehandelingen.

Voor de maximale loopafstand werden de resultaten die gerapporteerd werden in tijd omgerekend naar afstand op basis van de gerapporteerde snelheid van de loopband. Hierbij werd geen rekening gehouden met verschillen in weerstand. Indien het artikel onvoldoende informatie bevatte over het loopbandprotocol, maar verwees naar een eerdere publicatie, werd de informatie uit deze eerdere publicatie gebruikt.

Wanneer studies uit meer dan twee armen bestonden, werd voor de algemene analyse de vergelijking met gestructureerde thuisprogramma's gebruikt en niet het vrijblijvend loopadvies, dit in de veronderstelling dat dit meer relevant is voor de huidige praktijk. Dit is uiteraard niet van toepassing bij de subgroepanalyse per comparator. De studie van Treat-Jacobson et al. bestond uit 4 armen (arm-ergometrie, loopband, arm-ergometrie en loopband en loopadvies) ². Er werden enkel p-waarden (en dus standard deviations) gerapporteerd van elke actieve interventie ten opzichte van loopadvies. Hierdoor werd in de algemene analyse enkel de loopbandinterventie in vergelijking met loopadvies aan de meta-analyse toegevoegd. De overige vergelijkingen werden bij de subgroepanalyses per type gesuperviseerde oefentherapie toegepast.

Voor de uitkomst kwaliteit van leven werd de richting van de verschillende schalen geüniformeerd door voor de schalen met afwijkende richting de resultaten te vermenigvuldigen met -1.

Data-extractie voor de meta-analyse gebeurde op basis van de evidence tables, indien nodig aangevuld met bijkomende informatie uit het artikel. Als er enkel een verschil ten opzichte van de beginmeting (Tx-T0) werd gerapporteerd, werd er van uitgegaan dat het gemiddelde op Tx gelijk was aan $T0+(Tx-T0)$. Indien geen standaarddeviaties beschikbaar waren, werden deze uitgerekend op basis van de p-waarde volgens de methode beschreven in het handboek van de Cochrane Collaboration, of op basis van de mediaan en interkwartielafstand volgens de methode van Wan et al. ³ (in deze gevallen werd de mediaan ook omgerekend naar een gemiddelde). Alle patiënten die aan de start van de studie werden gerandomiseerd, werden in de analyses betrokken. Ontbrekende data voor meetpunten werden niet geïmputeerd, omdat hiervoor onvoldoende methodologische onderbouwing bestaat en hiervoor bijkomende informatie moest worden opgevraagd bij de auteurs. Gezien de zeer korte tijd waarin de meta-analyse moest gerealiseerd worden, was het opvragen van bijkomende informatie aan auteurs echter niet mogelijk. Resultaten waarvoor dus noch een standaarddeviatie, noch een p-waarde of interkwartielafstand beschikbaar waren op basis van de informatie in het artikel, konden niet meegenomen worden in de meta-analyse. In de resultatensectie en discussie wordt wel toegelicht wat de potentiële invloed van deze studies is op het gepoolde effect.

Alle analyses werden onderverdeeld naar tijd van uitkomstmeting om zoveel mogelijk resultaten in de analyses te kunnen weergeven en een tijdstrend te kunnen exploreren. Hierbij werd de onderverdeling 3, 6, 9 en ≥ 12 maanden aangehouden. Wanneer studies meerdere resultaten rapporteerden binnen eenzelfde tijdvak, werd het resultaat gebruikt met de langste duur.

Subgroepanalyses werden uitgevoerd voor de verschillende vormen van fysiotherapie. Bij subgroepanalyses worden alle gegevens uit de hoofdanalyse gesplitst in subgroepen, met de bedoeling deze subgroepen met elkaar te vergelijken (zie Cochrane handboek, hoofdstuk 9.6.2). Voor dit rapport werden subgroepanalyses gedaan voor subsets van studies, en dit naargelang:

- Type comparator: gestructureerde thuisgebaseerde oefenprogramma's versus vrijblijvend loopadvies;

- Doorlooptijd behandeling: korter of gelijk aan 3 maanden versus langer dan 3 maanden;
- Type gesuperviseerde oefentherapie: lopen versus andere vormen van oefenen.

Subgroepanalyses waren enkel zinvol voor de uitkomst maximale loopafstand, voor kwaliteit van leven konden voor deze kenmerken enkel sensitiviteitsanalyses gedaan worden gezien het kleine aantal studies per meetmoment. Conform de richtlijnen van het Cochrane handboek werden de uitkomsten van elke subgroep getoetst of deze statistisch significant verschillend waren, met bijbehorende toetsing voor statistische heterogeniteit (zie Cochrane handboek, hoofdstuk 9.6.3).

Voor het criterium of studies een individuele dan wel een groepstherapie aanboden werden sensitiviteitsanalyses uitgevoerd en geen subgroepanalyses, omdat deze informatie slechts voor een zeer beperkt aantal studies beschikbaar was (één studie met individuele therapie, twee studies met groepstherapie en één waar de deelnemers konden kiezen tussen individueel of groep). Er werd ook een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waarbij studies die alleen de mediaan met interkwartielafstand rapporteerden werden weggelaten. Als alleen een mediaan met een interkwartielafstand wordt gerapporteerd, is het waarschijnlijk dat de distributie van de uitkomstmaten een niet-normale verdeling kent. Tenslotte werd ook een sensitiviteitsanalyse gedaan voor studies bij dewelke het meetmoment viel na het beëindigen van de interventie, dit ter evaluatie van het beklijven van het effect.

Bij alle sensitiviteitsanalyses werden de studies met het kenmerk in kwestie uit de analyses weggelaten indien er voor die analyse minstens drie studies gepoold werden in de algemene analyse. Gezien het zeer hypothetische karakter van sensitiviteitsanalyses worden hiervoor geen forest plots gepresenteerd, maar worden de resultaten samengevat in een tabel voor kwalitatieve beoordeling.

De resultaten werden voorgesteld in een forest plot, indien mogelijk aangevuld met een funnel plot (minstens 9 studies). Indien nodig werd de eerste auteur van de Cochrane review gecontacteerd igv discordanties of onduidelijkheden ¹.

Meta-analyse werd uitgevoerd met Review Manager versie 5.3.

2.7 TOEKENNEN VAN NIVEAU VAN BEWIJS

Een niveau van bewijs werd toegekend met behulp van GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>), en dit op basis van de kwaliteitsbeoordeling en de resultaten van de data-extractie. Het niveau van bewijs werd toegekend op het niveau van de uitkomsten en dit telkens voor de volledige body of evidence. Hierbij werd er van uitgegaan dat evidence gebaseerd op gerandomiseerde studies of systematische reviews van gerandomiseerde studies een hoge bewijskracht heeft, terwijl evidence gebaseerd op observationele studies een lage bewijskracht heeft (Tabel 2).

Tabel 2. Niveau van bewijs volgens het GRADE systeem.

| Niveau van bewijs | Studietype | Toelichting |
|-------------------|---|---|
| Hoog | Gerandomiseerde studie (of SR van een gerandomiseerde studie) | Het is zeer onwaarschijnlijk dat verder onderzoek de zekerheid van de effectschatting wijzigt |
| Matig | | Het is waarschijnlijk dat verder onderzoek een belangrijke impact heeft op de zekerheid van de effectschatting, en de effectschatting mogelijk zelf ook verandert |
| Laag | Observationele studie | Het is zeer waarschijnlijk dat verder onderzoek een belangrijke impact heeft op de zekerheid van de effectschatting en de effectschatting verandert |
| Zeer laag | Elk ander type | Elke effectschatting is zeer onzeker |

De bewijskracht is echter niet alleen afhankelijk van het type studie, maar ook van o.a. de methodologische kwaliteit van de studie, de consistentie tussen verschillende studies, de grootte van de effectschatting, enz. (Tabel 3). Zo kunnen belangrijke methodologische tekortkomingen de bewijskracht van een studie doen dalen, terwijl zeer betrouwbare en grote effectschattingen de bewijskracht kunnen doen stijgen. De criteria voor het doen dalen of doen stijgen van de bewijskracht zijn samengevat in Tabel 3.

Tabel 3. Criteria voor up- en downgraden van bewijskracht volgens GRADE.

| Criteria die bewijskracht doen DALEN (downgraden) | |
|--|---|
| Beperkingen in studiedesign (-1) bij ernstige (-2) bij zeer ernstige beperking | Onvoldoende zekerheid over blinding bij toewijzing van interventie, blinding van patiënten, behandelaars en effectbeoordelaars Grote mate van uitval (bijv. >20%) Afwijken van 'intention to treat' - principe Vroegtijdig stoppen vanwege (on)gunstig resultaat bij tussenevaluatie Niet rapporteren van alle uitkomstmaten (vooral het weglaten van uitkomstmaten zonder effect) |
| Inconsistentie (-1) bij belangrijke (-2) bij zeer belangrijke inconsistentie | Grote verschillen in schattingen (statistische heterogeniteit) van uitkomsten tussen onderzoeken wijzen op reële verschillen in het onderliggende behandelresultaat Beschreven heterogeniteit zonder dat hiervoor een verklaring is, vermindert de kwaliteit van het bewijs Er kan sprake zijn van klinische heterogeniteit als gevolg van o.a. verschillen in de interventies, patiënten of uitkomstmaten tussen studies |
| Indirect bewijs (-1) bij enkele (-2) bij majeure onzekerheid i.v.m. directheid | Twee onderzoeken (A vs. placebo en B vs. placebo) leveren indirect bewijs van de grootte van het effect van A vs. B Populaties, interventies, de referentie waarmee wordt vergeleken of de uitkomsten waar het om gaat verschillen van de populaties, interventies, referenties of uitkomsten waar je een aanbeveling over wilt doen |

| | |
|--|---|
| <p>Onnauwkeurigheid</p> <p>Onnauwkeurige of schaarse data:</p> <p>(-1) ernstig</p> <p>(-2) zeer ernstig</p> | <p>Beoordeel hiervoor de grootte van de onderzochte populatie en het betrouwbaarheidsinterval rond de effectschatting (uitkomstmaat)</p> <p>Grote studies waaraan veel patiënten deelnemen leveren meestal een uitkomst met een klein betrouwbaarheidsinterval. Hoe kleiner het betrouwbaarheidsinterval, des te preciezer benadert het resultaat de “werkelijkheid”</p> <p>Beoordeel de waarden binnen het betrouwbaarheidsinterval op hun klinische wenselijkheid (benefit) of toelaatbaarheid (harm)</p> |
| <p>Publicatiebias</p> <p>(-1) bij grote kans op publicatiebias</p> <p>(-2) bij zeer grote kans op publicatiebias</p> | <p>Indien publicatie van de studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten, dan is er sprake van publicatiebias</p> <p>Voorbeeld: beperkt aantal onderzoeken ten gunste van interventie die allemaal gesponsord zijn door de industrie</p> |
| Criteria die bewijskracht doen STIJGEN (upgraden) | |
| <p>Grootte effect</p> | <p>Groot effect of sterk bewijs van associatie (indien $RR > 2,0$ of $RR < 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs van ≥ 2 observationele onderzoeken zonder plausibele confounders (+1)</p> <p>Zéér groot effect of zeer sterk bewijs van associatie (indien $RR > 5,0$ of $RR < 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder majeure bedreiging van de validiteit (+2)</p> |
| <p>Dosis-respons gradiënt</p> | <p>Aanwezig (+1)</p> |
| <p>Plausibele confounding</p> | <p>Confounder: factor gerelateerd aan te onderzoeken risicofactor én aan uitkomst. Hierdoor kan bestaand verband minder groot zijn dan het werkelijke verband of zelfs afwezig zijn (Het omgekeerde kan ook: een verband dat in werkelijkheid afwezig is, kan worden gesuggereerd - maar dit is hier niet van toepassing)</p> <p>Indien alle plausibele (mogelijke) confounders het aangetoond effect verminderd hebben (+1)</p> |

De NICE richtlijn beschrijft klinisch relevante effecten voor de cruciale uitkomstmaten die zijn geselecteerd in de PICO⁴. NICE maakte deze oefening op basis van consensus binnen de richtlijnwerkgroep. Deze klinisch relevante effecten werden overigens door de KCE richtlijn overgenomen (<https://kce.fgov.be/nl/publication/report/revascularisatie-bij-perifeer-vaatlijden-van-de-onderste-ledematen>):

- Voor levenskwaliteit hanteerde de NICE richtlijn voor het EQ5D instrument een verandering van 0,05 als klinisch relevant, maar voor andere kwaliteit van leven instrumenten werd geen afkapwaarde gerapporteerd. Bij gebrek aan gepubliceerde klinisch relevante effecten in een populatie van patiënten met claudicatio intermittens, werd voor dit rapport een SMD van minstens 0,5 als klinisch relevant beschouwd, en dit in navolging van de GRADE methodologie.
- Loopafstand: hiervoor hanteerde NICE een verdubbeling tov baseline als afkappunt, maar de wetenschappelijke onderbouwing hiervoor ontbrak. Daarom werd in de literatuur gezocht naar afkapwaarden. Bij gebrek aan gepubliceerde klinisch

relevante effecten in een populatie van patiënten met claudicatio intermittens, werd voor dit rapport opnieuw een SMD van minstens 0,5 als klinisch relevant beschouwd, en dit in navolging van de GRADE methodologie.

Klinisch relevante effectmaten werden geselecteerd in overleg met het Zorginstituut.

Het toekennen van een bepaald niveau van bewijskracht werd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar, gedaan. Indien de twee onderzoekers geen consensus konden bereiken gaf de mening van een derde onderzoeker de doorslag. De redenen voor het toekennen van een bepaald niveau van bewijs werden gedocumenteerd. De GRADE beoordeling werd gedaan voor de cruciale uitkomstmaten (inclusief de subgroepanalyses).

3 LITERATUUROVERZICHT

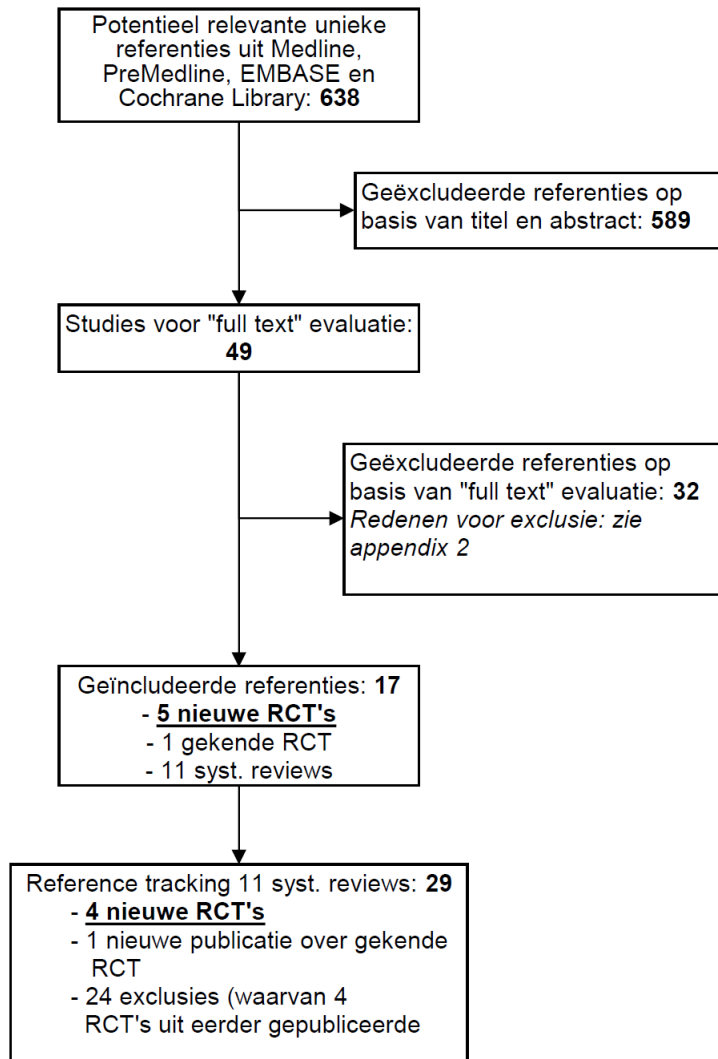
3.1 OPBRENGST LITERATUURZOEKTOCHT

De zoektocht met zoekdatum 1 juli 2015 leverde een totaal van 2008 referenties op. Na exclusie van 289 dubbels, 14 referenties in een uitgesloten taal en 1067 referenties gepubliceerd vóór 2012, bleven er 638 unieke referenties over die in aanmerking kwamen voor selectie (Figuur 1). Op basis van titel en abstract werden 589 referenties uitgesloten.

De overige 49 referenties werden in een tweede ronde op basis van de volledige tekst beoordeeld. Hiervan werden 32 referenties geëxcludeerd. In appendix 2 wordt een gedetailleerd overzicht gegeven van de geëxcludeerde studies (op basis van de volledige tekst) met de reden(en) voor exclusie.

De 17 geïnccludeerde referenties omvatten vijf gerandomiseerde studies⁵⁻⁹ die niet in de Cochrane review van Fokkenrood geïnccludeerd waren, één gerandomiseerde studie die wel reeds door Fokkenrood geïnccludeerd werd¹⁰ en elf systematische reviews^{1, 11-20}.

Figuur 1. Selectieresultaten systematische reviews en RCT's: zoektocht 1 juli 2015.



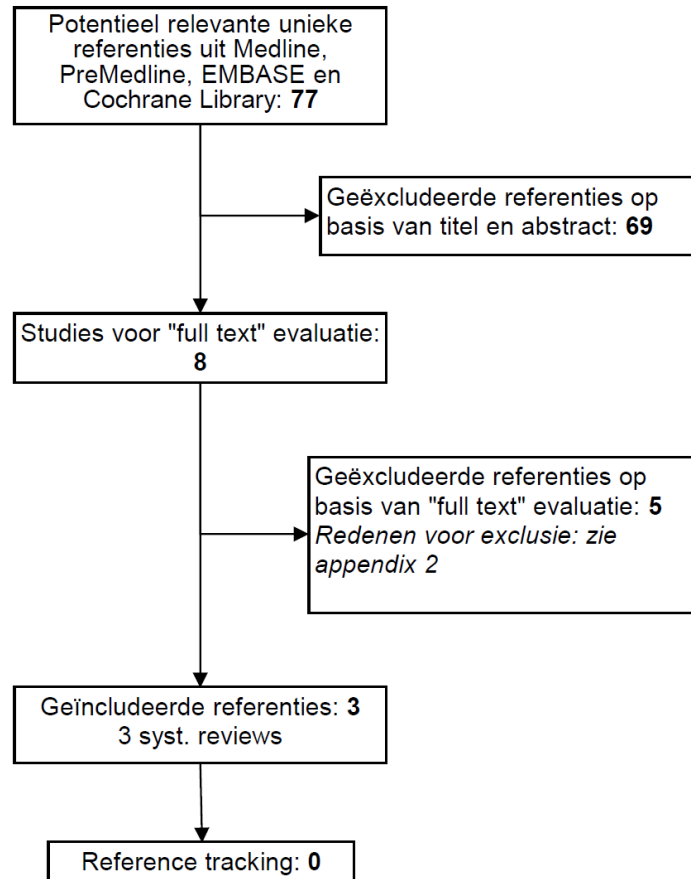
De elf systematische reviews werden aanvullend gescreend voor relevante primaire studies. Hierbij werden nog 29 potentieel relevante studies geïdentificeerd. Deze negenentwintig studies werden eveneens op basis van de volledige tekst beoordeeld. Hiervan werden er 24 geëxcludeerd (zie appendix 2 voor de reden voor exclusie). Vier gerandomiseerde studies (die geëxcludeerd werden door Fokkenrood) werden geïncorporeerd²¹⁻²⁴. Een vijfde studie²⁵ betrof dezelfde populatie als een door Fokkenrood geïncorporeerde RCT²⁶.

De zoektocht werd opnieuw geüpdated met dezelfde zoektermen op 20 september 2015. In totaal werden 83 nieuwe referenties gevonden. Na exclusie van 4 dubbels, 1 referentie in een uitgesloten taal en 1 referentie gepubliceerd vóór 2012, bleven er 77 unieke referenties over die in aanmerking kwamen voor selectie (Figuur 2). Op basis van titel en abstract werden 69 referenties uitgesloten.

De overige 8 referenties werden in een tweede ronde op basis van de volledige tekst beoordeeld. Hiervan werden 5 referenties geëxcludeerd. In appendix 2 wordt een gedetailleerd overzicht gegeven van de geëxcludeerde studies (op basis van de volledige tekst) met de reden(en) voor exclusie.

Drie systematische reviews werden geïncorporeerd voor aanvullende referentie tracking²⁷⁻²⁹. Er werden echter geen nieuwe RCT's geïdentificeerd.

Figuur 2. Selectieresultaten systematische reviews en RCT's: zoektocht 20 september 2015.



In totaal werden uiteindelijk dus drieëntwintig gerandomiseerde studies geïncorporeerd: veertien studies uit de review van Fokkenrood en negen studies uit de update. Een overzicht van de basiskenmerken van de populaties wordt gegeven in Tabel 4, een overzicht van de kenmerken van de gesuperviseerde oefentherapie in Tabel 5.

De drieëntwintig studies includeerden een totaal van 1665 patiënten, waarvan 938 patiënten (range 7-109) een of andere vorm van gesuperviseerde oefentherapie kregen en 727 (range 7-102) een controlebehandeling. Algemeen betreft het een oudere vooral mannelijke populatie, hoewel het percentage mannen per studiegroep varieerde tussen 45% en 92%. De gemiddelde leeftijd varieerde tussen 57 en 78,8 jaar (mediaan 69 jaar) in de interventiegroep versus 61 en 72 jaar (mediaan 70 jaar) in de controlegroep. In de meeste studies was een arm-enkel-index <0,9 een inclusiecriteria, in vijf studies werd dit criterium echter niet expliciet genoemd^{7, 8, 24, 30, 31}. De basiswaarden voor loopafstand of –tijd werden zeer heterogeen gerapporteerd. In de zes studies die de mediane maximale loopafstand rapporteerden varieerde de basiswaarde tussen 101,5 en 260 meter in de interventiegroep en tussen 72,5 en 260 meter in de controlegroep^{9, 23, 32-35}. In de vijf studies die de gemiddelde maximale loopafstand rapporteerden varieerde de basiswaarde tussen 290 en 522 meter in de interventiegroep en tussen 361 en 600 meter in de controlegroep^{2, 21, 30, 31, 36}. Acht studies rapporteerden de gemiddelde maximale looptijd^{5, 7, 10, 22, 26, 37-39}; in de

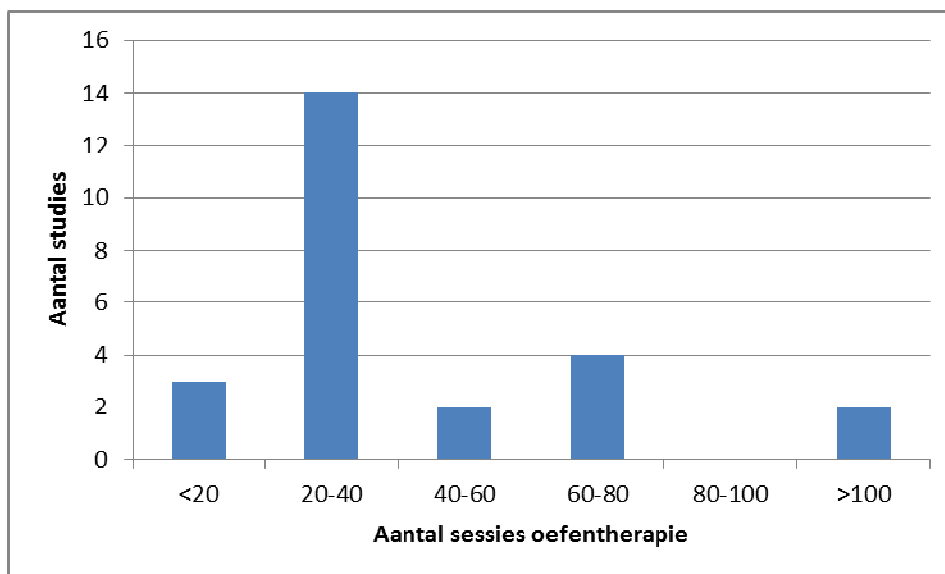
interventiegroep varieerde de basiswaarde tussen 276 en 431 seconden, in de controlegroep tussen 283 en 505 seconden. Drie studies tenslotte rapporteerden de gemiddelde 6-minuten loopafstand, met basiswaarden die varieerden tussen 322 en 406 meter in de interventiegroep en tussen 328 en 489 meter in de controlegroep^{5, 8, 10}.

In achttien studies werd gesuperviseerde oefentherapie vergeleken met oefenadvies^{6-10, 21-24, 30, 32-38, 40} en in zes studies met een thuisgebaseerd oefenprogramma^{2, 5, 26, 31, 37, 39}. Oefenadvies varieerde van zeer vrijblijvend mondeling advies om meer te bewegen tot geschreven advies met concrete aanbevelingen over de intensiteit en frequentie van bewegen. Thuisgebaseerde oefenprogramma's omvatten meestal gelijkaardige oefeningen als de gesuperviseerde oefentherapie, waarbij het aspect supervisie vervangen werd door het bijhouden van een logboek of dragen van een stappenteller en/of regelmatig contact (wekelijks tot maandelijks) met de onderzoekers.

Gesuperviseerde oefentherapie bestond in twaalf studies uit looptraining^{5, 7, 9, 10, 22, 31, 33, 36-40}, in vijf studies uit looptraining in combinatie met andere vormen van oefenen^{6, 26, 30, 32, 34}, en in vijf studies enkel uit andere vormen van oefenen^{8, 21, 23, 24, 35}. In één studie werd looptraining vergeleken met arm-ergometrie, een combinatie van beiden of een thuisgebaseerd oefenprogramma². Slechts in negen studies werd vermeld wie de supervisie deed^{8-10, 23, 32-34, 36, 39}, in vijf studies was dit een fysiotherapeut.

De frequentie van de oefensessies varieerde tussen 1 en 3 maal per week, sessies duurden tussen 15 en 70 minuten. In dertien studies duurde het oefenprogramma 3 maanden of korter^{2, 5, 6, 21, 23, 26, 30, 31, 35, 37-40}, in tien studies minstens 6 maanden^{7-10, 22, 24, 32-34, 36}. Het totale aantal aangeboden gesuperviseerde sessies varieerde van 4 tot 156 (mediaan 36) (Figuur 3). De meeste studies boden tussen 20 en 40 sessies aan, twee studies boden meer dan 100 sessies aan, terwijl één studie slechts vier sessies aanbood.

Figuur 3. Spreiding aantal oefensessies per studie.



In twee studies betrof het een groepsprogramma^{23, 32}, in één studie een individueel programma⁶ en in twee studies was er de keuze tussen een individueel of groepsprogramma^{33, 36}. In de overige studies werd deze informatie niet gerapporteerd, en

wordt er vanuit gegaan dat het individuele programma's betrof. Drie studies boden na de gesuperviseerde oefentherapie nog een post-interventie oefentraject aan ^{7, 31, 35}. Murphy et al. boden een onderhouds-programma aan met telefonische opvolging, logboek en pedometer gedurende 12 maanden. Savage et al. boden een thuisgebaseerd oefenprogramma aan gedurende 12 weken met 3x per week interval looptraining gedurende 15-40 minuten en maandelijkse opvolging. Stewart et al. boden een niet-gesuperviseerd oefenprogramma aan gedurende 3 maanden (zonder verdere specificatie).

Twee studies werden uitgevoerd in Nederland ^{24, 34}. Hun resultaten worden apart besproken in de discussie.

Tabel 4. Basiskenmerken geïnccludeerde populaties (mediaan cursief, gemiddelde normaal).

| Studie | Gesuperviseerde oefentherapie | | | | Controlegroep | | | |
|---------------------|-------------------------------|----------|----------|---------------------------|---------------|----------|----------|---------------------------|
| | N | Leeftijd | % mannen | Baseline loopafstand/tijd | N | Leeftijd | % mannen | Baseline loopafstand/tijd |
| Cheetham 2004 | 29 | ? | ? | MWD: 132m | 30 | ? | ? | MWD: 103m |
| Collins 2011 | 72 | 66,2 | 65% | MWD: 423m | 73 | 66,8 | 73% | MWD: 473m |
| Crowther 2008 | 10 | 71,3 | 50% | MWT: 336s | 11 | 67,1 | 45% | MWT: 283s |
| Gardner 2011 | 40 | 66 | 45% | MWT: 325s | 40 | 65 | 45% | MWT: 402s |
| | | | | | 39 | 65 | 54% | MWT: 505s |
| Gardner 2012 | 106 | 68 | 86% | MWT: 431s 6MWD: 368m | 36 | 68 | 83% | MWT: 386s 6MWD: 393m |
| Gardner 2014 | 60 | 65 | 48% | MWT: 356s 6MWD: 326m | 60 | 67 | 52% | MWT: 380s 6MWD: 328m |
| | | | | | 60 | 65 | 60% | MWT: 464s 6MWD: 376m |
| Guidon 2013 | 28 | 67,0 | 68% | - | 16 | 67,1 | 75% | - |
| Hodges 2008 | 14 | ? | ? | MWT: 390s | 14 | ? | ? | MWT: 407s |
| Kakkos 2005 | 12 | 69 | 92% | MWD: 145m | 9 | 66 | 89% | MWD: 135m |
| Murphy 2015 | 43 | 65,9 | 56% | MWT: 336s | 22 | 62,3 | 60% | MWT: 342s |
| Nicolai 2010 | 109 | 66,1 | 73% | MWD: 260m | 102 | 66,9 | 56% | MWD: 260m |
| | 93 | 65,6 | 60% | | | | | |
| Parmenter 2013 | 8 | 78,8 | 63% | 6MWD: 322m | 7 | 71,1 | 71% | 6MWD: 489m |
| | 7 | 70,3 | 57% | 6MWD: 406m | | | | |
| Parr 2009 | 8 | 57 | 63% | MWD: 290m | 8 | 62 | 63% | MWD: 460m |
| | 9 | 66 | 77% | MWD: 390m | | | | |
| Patterson 2009 | 27 | 67,9 | 59% | MWT: 348s | 28 | 70,3 | 46% | MWT: 354s |
| Regensteiner 1997 | 10 | 65 | ? | MWT: 276s | 10 | 64 | ? | MWT: 372s |
| Sanderson 2006 | 13 | 62 | 62% | ? | 14 | 61 | 57% | ? |
| | 15 | 65 | 53% | ? | | | | |
| Savage 2001 | 11 | 66,4 | 73% | MWD: 522m | 10 | 66,1 | 70% | MWD: 532m |
| Schlager 2012 | 27 | 68,4 | 67% | MWD: 101,5m | 26 | 70,7 | 58% | MWD: 84,5m |
| Stewart 2008 | 30 | 68 | 67% | MWD: 108,5m | 30 | 68 | 73% | MWD: 72,5m |
| Tew 2009 | 27 | 69 | ? | MWD: 496m | 24 | 70 | ? | MWD: 600m |
| Tisi 1997 | 22 | 69,3 | 69% | MWD: 104m | 17 | 66,2 | 60% | MWD: 110m |
| Treat-Jacobson 2009 | 12 | 64 | 80% | MWD: 422m | 8 | 70 | 88% | MWD: 361m |
| | 13 | 64 | 64% | MWD: 483m | | | | |
| | 12 | 71,9 | 58% | MWD: 441m | | | | |
| Zwierska 2005 | 37 | 69 | 81% | ? | 33 | 72 | 73% | ? |
| | 34 | 66 | 79% | ? | | | | |

Tabel 5. Kenmerken gesuperviseerde oefentherapie.

| Studie | Supervisie | Trainingsvorm | Frequentie | Duur sessie | Intensiteit | Progressie | Duur programma | Overig | Post-interventie |
|---------------|----------------------------------|---|---|-------------------------------|--|---|----------------|---|------------------|
| Cheetham 2004 | Fysiotherapeut + arts | Interval circuitlopen (7x2') afgewisseld met 7 types kracht oefeningen van 2' | Wekelijks | 30' | Bepaald door deelnemer | Geen | 6 maanden | 5-10' praatje over voordelen van lopen bij start van iedere sessie Groepsprogramma | - |
| Collins 2011 | Oefeninstructeur | Looptraining | 4x per week (waarvan 1x onder supervisie) | 50' | Niet vermeld | 50 extra stappen per sessie | 6 maanden | Zowel groep als individueel mogelijk | - |
| Crowther 2008 | Niet vermeld | Intervaltraining op loopband | 3x per week | 25-40' | 3,2 km/u tot pijnscore van 3-4 (CPS schaal); belasting niet vermeld | Snelheid, belasting en duur progressief verhoogd zodra 25' lopen aan pijngrens <3 | 12 maanden | Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |
| Gardner 2011 | Niet vermeld | Intervaltraining op loopband | 3x per week | 15-40' | 3,2 km/u tot bijna maximale pijn | 5 minuten extra per 2w tot maximum van 40' | 3 maanden | Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |
| Gardner 2012 | Oefenфизиолог + verpleegkundigen | Intervaltraining op loopband | 3x per week | 15-40' | 50% van de finale belasting tijdens baseline loopbandtest; 3,2 km/u tot pijnscore van 3 (0-4 pijnschaal) | Duur: 5' per maand Intensiteit: 10% per 6 weken (tot 80%) | 6 maanden | 5' opwarming en afkoeling (op ergometer) Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |
| Gardner 2014 | Niet vermeld | Intervaltraining op loopband | 3x per week | 15-40' | 3,2 km/u en graad 40% van hoogste belasting tijdens baseline test; tot milde-matige pijn | Duur verlengd tot maximaal 40' | 3 maanden | Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |
| Guidon 2013 | Niet vermeld | Intervaltraining op loopband + krachttraining onderste ledematen | 2x per week | 60' (waarvan 30-40' oefening) | 70-80% van test-maximum; tot maximale pijn | Toenemende weerstand en/of duur | 12 weken | 20-30' opwarming en afkoeling Individueel programma | - |
| Hodges 2008 | Niet vermeld | Intervaltraining op loopband | 2x per week | 45' (waarvan 30' oefening) | 3,2 km/u aan 75% van initiële graad op looptest; tot pijnscore van 3-4 op pijnschaal | Niet vermeld | 12 weken | Extra wekelijkse niet-gesuperviseerde sessie thuis Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |
| Kakkos 2005 | Fysiotherapeut | Intervaltraining op loopband | 3x per week | 60' (waarvan 50' oefening) | 3,2 km/u, 0% graad; tot matig | Na 8-10' op initiële belasting: | 6 maanden | Zowel groep als individueel | |

| Studie | Supervisie | Trainingsvorm | Frequentie | Duur sessie | Intensiteit | Progressie | Duur programma | Overig | Post-interventie |
|------------------------------|-----------------------------|---|--|--|--|--|----------------|--|---|
| | | | | | ernstige pijn | graad + 1-2% of snelheid +0,8 km/u | | mogelijk Advies om dagelijks te stappen tot bijna maximale pijn | |
| Murphy 2015 | Niet vermeld | Intervaltraining op loopband | 3x per week | 15-50' | 3,2 km/u en belasting die pijnscore van 2 veroorzaakte (CPS schaal) tijdens baseline loopbandtest; lopen tot pijnscore van 3-4 | Zodra minstens 8' lopen bij een bepaalde belasting: snelheid, belasting en duur progressief verhoogd | 6 maanden | 5' opwarming en afkoeling Geen informatie of groepsprogramma of individueel | Onderhouds-programma met telefonische opvolging, logboek, pedometer, gedurende 12 maanden |
| Nicolai 2010 van Asselt 2011 | Lokale fysiotherapeut | Intervallooptraining aangevuld met verbetering van het looppatroon en krachtraining | 2-3x per week (individueel aanpasbaar) | 30' | Tot (sub)maximale pijn; snelheid en belasting niet vermeld | Niet vermeld | 12 maanden | Ook verbetering looppatroon, uithouding en kracht (zonder verdere specificatie) Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |
| Parmenter 2013 | Oefenfysioloog | Progressieve weerstandstraining, hoge versus lage intensiteit | 3x per week | Niet vermeld | 50% van pieksterkte tijdens baseline test | Over 4 sessies verhoogd tot 80% van basis pieksterkte | 6 maanden | Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |
| Parr 2009 | Niet vermeld | Intervaltraining op loopband aangevuld met circuit training (krachtoefeningen, vloeroefeningen of spinning) | 3x per week | 10-20' lopen 5' fietsen 15' oefeningen | Snelheid die pijn veroorzaakt binnen 5-10', belasting niet vermeld | Zodra 20' lopen zonder pijn: snelheid of belasting progressief verhoogd | 6 weken | 5' afkoeling door stretchen Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |
| Patterson 1997 Pinto 1997 | Niet vermeld | Aerobe oefeningen (arm en been ergometrie, fietsen) en intervaltraining op loopband | 3x per week | 20' aerobe oefeningen 20' lopen | Snelheid en belasting die pijn veroorzaakt binnen 3-5' | Individuele aanpassing (zonder verdere specificatie) | 12 weken | Wekelijks praatje van 60' over cardiovasculaire risicofactoren en hun aanpak Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |
| Regensteiner 1997 | Verpleegkundige (hospitaal) | Intervaltraining op loopband | 3x per week | 35-50' | Lopen tot pijnscore van 3-4 (1-5 pijnschaal); snelheid en belasting in | Duur: 5' per sessie indien mogelijk Intensiteit: zodra minstens 10' | 3 maanden | 5' opwarming en afkoeling Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |

| Studie | Supervisie | Trainingsvorm | Frequentie | Duur sessie | Intensiteit | Progressie | Duur programma | Overig | Post-interventie |
|---------------------|----------------|--|-------------|----------------------|---|--|----------------|---|--|
| | | | | | functie van pijn | lopen bij een bepaalde belasting: snelheid en belasting progressief verhoogd | | | |
| Sanderson 2006 | Niet vermeld | Intervaltraining op loopband | 3x per week | 38' (20' oefeningen) | Belasting die een zuurstofopname van 80% van de piekwaarde tijdens de baseline test veroorzaakte | Belasting verhoogd tot 100% van de piekwaarde (tijdens laatste 3 weken) | 6 weken | Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |
| Savage 2001 | Niet vermeld | Intervaltraining op loopband | 3x per week | 15-40' | 3,2 km/u aan 60% van de maximale belasting tijdens de baseline loopbandtest; lopen tot intense pijn | Duur: 5' per 2 weken Intensiteit: maandelijkse aanpassing van de belasting op basis van nieuwe loopbandtest | 12 weken | Geen informatie of groepsprogramma of individueel | 12 weken thuis gebaseerd oefenprogramma met 3x per week interval looptraining gedurende 15-40'; maandelijkse opvolging |
| Schlager 2012 | Fysiotherapeut | Intervaltraining op loopband | 2x per week | 35-50' | Snelheid die pijn veroorzaakt binnen 3-5' | Elke sessie 5' langer tot maximum 50' | 6 maanden | Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |
| Stewart 2008 | Niet vermeld | Circuit training met 5 types krachtoefeningen | 2x per week | 40' | Tot ondraaglijke pijn | Niet vermeld | 3 maanden | 10' opwarming en afkoeling Geen informatie of groepsprogramma of individueel | Niet-gesuperviseerd oefenprogramma gedurende 3 maanden (zonder verdere specificatie) |
| Tew 209 | Niet vermeld | Arm-crank-oefeningen | 2x per week | 40' (20' oefeningen) | Belasting aan 60-70% van de piekwaarde tijdens baseline test | Individuele aanpassing (zonder verdere specificatie) | 12 weken | Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |
| Tisi 1997 | Fysiotherapeut | Actieve en passieve beenoefeningen Advies om dagelijks gedurende minstens 45' te oefenen en 1 mijl te stappen | 1x per week | 60' | Niet vermeld | Niet vermeld | 4 weken | Groepsprogramma | - |
| Treat-Jacobson 2009 | Niet vermeld | Arm-ergometrie, of Intervaltraining op loopband, of | 3x per week | 70' (60' oefeningen) | Belasting tot 13-15/20 op Borg RPE schaal | Na 3 weken: belasting verhoogd tot | 12 weken | Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |

| Studie | Supervisie | Trainingsvorm | Frequentie | Duur sessie | Intensiteit | Progressie | Duur programma | Overig | Post-interventie |
|---------------|--------------|---|-------------|----------------------|--|---|----------------|---|------------------|
| | | Arm-ergometrie en intervaltraining op loopband | | | | niveau tijdens baseline test, cyclusduur verhoogd met 1' elke 2-3 weken | | | |
| Zwierska 2005 | Niet vermeld | Aërobe beoefeningen, <u>of</u> Aërobe armoefeningen | 2x per week | 40' (20' oefeningen) | Crank rate van 50 rev/min gedurende 2', gevolgd door 2' rust | Elke 6 weken aangepast, zonder verder specificatie | 24 weken | Geen informatie of groepsprogramma of individueel | - |

3.2 KWALITEITSBEOORDELING

Een overzicht van de Risk of Bias beoordeling van de 23 studies wordt gegeven in Figuur 4. Geen enkele studie was vrij van bias. In acht studies was het onduidelijk welke randomisatieprocedure gebruikt werd^{23, 24, 26, 31, 35, 36, 39, 40}, en slechts in zes studies werd expliciet gerapporteerd dat er een voldoende betrouwbare *allocation concealment* gebeurde^{8, 10, 30, 33, 34, 37}. Naast de onvermijdelijke afwezigheid van blinding van patiënten en behandelaars, werd blinding van de effectbeoordelaars in de meeste studies niet gerapporteerd, met uitzondering van zes studies^{2, 7-9, 32, 34}.

Slechts in negen studies was er sprake van een laag risico op bias vanwege onvolledige uitkomstgegevens^{5, 9, 22-24, 31, 32, 38, 39}. In deze studies was het aantal uitvallers nul of zeer laag, of werd er gebruik gemaakt van statistische methodes om data van uitvallers toch te kunnen gebruiken. Voor veertien studies werd het risico op bias vanwege patiëntenuitval hoog geschat^{2, 6-8, 10, 21, 26, 30, 33-37, 40} (Tabel 6). In al deze studies was de proportie van uitvallers relatief hoog (mediaan 21%) en werden de uitvallers geëxcludeerd van de analyses. De redenen voor uitval waren divers, van patiënten die de toegewezen interventie niet ondergingen, tot sterfte, medische redenen (inclusief verergering van de claudicatio), bijwerkingen van de behandeling, loopbandtests die te laat werden afgenomen, desinteresse in de studie, geen tijd meer om aan de studie mee te doen, loss to follow-up, etc.

Tabel 6. Patiëntenuitval in 14 trials met een hoog risico op bias vanwege uitval (laatste meetmoment hier weergegeven).

| Studie | Totaal | | | Gesuperviseerde oefentherapie groepen | | | Controle groepen | | |
|---------------------|-----------------------|--------------------|-------------|---------------------------------------|--------------------|-------------|-----------------------|--------------------|-------------|
| | Aantal gerandomiseerd | Aantal uitgevallen | % | Aantal gerandomiseerd | Aantal uitgevallen | % | Aantal gerandomiseerd | Aantal uitgevallen | % |
| Collins 2011 | 145 | 19 | 13 | 72 | 11 | 15 | 73 | 8 | 11 |
| Gardner 2011 | 119 | 27 | 23 | 40 | 9 | 23 | 79 | 18 | 23 |
| Gardner 2012 | 142 | 35 | 25 | 106 | 26 | 25 | 36 | 9 | 25 |
| Guidon 2013 | 44 | 14 | 32 | 28 | 11 | 39 | 16 | 3 | 19 |
| Kakkos 2005 | 34 | 8 | 24 | 12 | 4 | 33 | 22 | 4 | 18 |
| Muphy 2015 | 65 | 18 | 28 | 43 | 11 | 26 | 22 | 7 | 32 |
| Nicolai 2010 | 304 | 52 | 17 | 202 | 33 | 16 | 102 | 19 | 19 |
| Parmenter 2013 | 22 | 2 | 9 | 15 | NA | NA | 7 | NA | NA |
| Par 2009 | 31 | 6 | 19 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Patterson 1997 | 65 | 17 | 26 | 33 | 9 | 27 | 32 | 8 | 25 |
| Sanderson 2006 | 43 | 1 | 2 | 29 | 1 * | 3 | 14 | 0 | 0 |
| Stewart 2008 | 60 | 5 | 8 | 30 | NA | NA | 30 | NA | NA |
| Tew 2009 | 57 | 6 | 10 | 29 | 2 | 7 | 28 | 4 | 14 |
| Treat-Jacobson 2009 | 45 | 14 | 31 | 37 | 12 | 32 | 8 | 2 | 25 |
| Range | | | 2-32 | | | 3-39 | | | 0-32 |
| Mediaan | | | 21% | | | 25% | | | 19% |

* Hoewel het hier slechts een lage uitval betrof, werd toch een hoog risico op bias afgegeven, omdat de reden voor de exclusie van analyse was dat de patiënt niet meer aan gesuperviseerde oefentherapie wilde meedoen vanwege werk, en omdat het hier een trial van slechts zes weken betrof

In drie studies was er sprake van een hoog risico op bias door selectief rapporteren^{7, 32, 37}. Cheetham et al. lieten de gegevens over kwaliteit van leven alleen in een figuur zien, zonder de cijfers te rapporteren³², terwijl Gardner et al. enkel de SF-36 dimensie 'fysiek functioneren' rapporteerden, en niet de andere dimensies³⁷. Murphy et al. rapporteerden enkel de totaalscores voor de fysieke en mentale dimensies van de SF-12, en niet de scores per individuele subschaal⁷.

In twee studies was er sprake van een hoog risico op bias vanwege overige redenen^{7, 8}. Murphy et al. excludeerden 8 van de oorspronkelijke 119 gerandomiseerde patiënten vanwege langzame rekrutering⁷. Hierdoor werd de groep patiënten die oorspronkelijk gesuperviseerde oefentherapie plus revascularisatie zou ondergaan opgeheven. In de studie van Parmenter et al. was er sprake van een verschil in 6-minuten loopafstand tussen de groepen bij aanvang van de studie⁸. De initiële 6-minuten loopafstanden waren 322 (SD 109), 406 (SD 131) en 489 (SD 61) meter in respectievelijk de groep met hoge-intensiteit weerstandstraining, de groep met lage-intensiteit weerstandstraining en de controlegroep. Het verschil tussen de hoge-intensiteit training en controlegroep was statistisch significant ($p=0,04$) en leek veroorzaakt door een verschil in leeftijd (na correctie voor leeftijd was het verschil niet meer significant). De gemiddelde leeftijd per groep was 79 vs. 70 vs. 71 jaar.

Figuur 4. Risk Of Bias beoordeling van de geïncludeerde RCT's.

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|---------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Cheetham 2004 | + | ? | - | + | + | - | + |
| Collins 2011 | ? | ? | - | ? | - | + | + |
| Crowther 2008 | + | ? | - | ? | + | + | + |
| Gardner 2011 | + | + | - | ? | - | - | + |
| Gardner 2012 | + | + | - | ? | - | + | + |
| Gardner 2014 | + | ? | - | ? | + | + | + |
| Guidon 2013 | + | ? | - | ? | - | + | + |
| Hodges 2008 | + | ? | - | ? | + | + | + |
| Kakkos 2005 | + | + | - | ? | - | + | + |
| Murphy 2015 | + | ? | - | + | - | - | - |
| Nicolai 2010 | + | + | - | + | - | + | + |
| Parmenter 2013 | + | + | - | + | - | + | - |
| Parr 2009 | + | + | - | ? | - | + | + |
| Patterson 1997 | ? | ? | - | ? | - | + | + |
| Regensteiner 1997 | ? | ? | - | ? | + | + | + |
| Sanderson 2006 | ? | ? | - | ? | - | + | + |
| Savage 2001 | ? | ? | - | ? | + | + | + |
| Schlager 2012 | + | ? | - | + | + | + | + |
| Stewart 2008 | ? | ? | - | ? | - | + | + |
| Tew 2009 | + | ? | - | ? | - | + | + |
| Tisi 1997 | ? | ? | - | ? | + | + | + |
| Treat-Jacobson 2009 | + | ? | - | + | - | + | + |
| Zwierska 2005 | ? | ? | - | ? | + | + | + |

3.3 EFFECT OP CRUCIALE UITKOMSTMATEN

3.3.1 MAXIMALE LOOPAFSTAND

Van de eenentwintig studies die de maximale loopafstand of –tijd rapporteerden konden er veertien studies gepoold worden ^{2, 5, 7, 9, 10, 21-23, 31, 33, 34, 37-39}. Een overzicht van de meta-analyses wordt gegeven in Tabel 7.

De GRADE beoordelingen voor deze uitkomst worden gerapporteerd in appendix 4 vanaf pagina 67.

Tabel 7. Resultaten meta-analyses maximale loopafstand: SMD (95%BI).

| Uitkomst | 3 maanden | 6 maanden | 9 maanden | ≥12 maanden |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Maximale loopafstand | 0,50 (0,27 tot 0,73) | 0,61 (0,37 tot 0,85) | 0,55 (0,31 tot 0,79) | 0,74 (0,55 tot 0,92) |

A) 6 WEKEN

Vijf studies rapporteerden voor maximale loopafstand of –tijd resultaten na 6 weken ^{24, 30, 33, 38, 40}. Deze resultaten worden enkel beschrijvend weergegeven, gezien het vroegtijdige karakter van de uitkomstmeting en gezien er voor dit meetmoment geen nieuwe studies gevonden werden ten opzichte van de meta-analyse van Fokkenrood et al.¹

Hodges et al. vonden een significant langere maximale looptijd na gesuperviseerde oefentherapie versus loopadvies (701 versus 416 seconden, $p < 0,001$) ³⁸. Kakkos et al. vonden geen significant verschil in mediane maximale loopafstand tussen gesuperviseerde oefentherapie en loopadvies (235 versus 130 meter) ³³. Parr et al. vonden een gemiddelde maximale loopafstand van 485 meter na gesuperviseerde oefentherapie versus 399 meter na krachttraining van het bovenste lichaam en 430 meter na loopadvies; de toename ten opzichte van baseline was significant groter na gesuperviseerde oefentherapie dan na loopadvies ³⁰. Sanderson et al. vonden een significant grotere toename in maximale looptijd na gesuperviseerde looptraining dan na fietstraining of loopadvies (gemiddeld verschil ten opzichte baseline 240 versus 48 versus -10 seconden) ⁴⁰. Zwierska et al. rapporteerden enkel een figuur voor de maximale loopafstand en vonden na 6 weken een significant effect van aërobe beoefeningen ten opzichte van loopadvies ²⁴.

Fokkenrood et al. ¹ poolden vier van deze studies (enkel Zwierska et al. niet) met de resultaten van Gardner (2012) op 2 maanden ¹⁰. Een significant effect werd gevonden (SMD = 0,52; 95%BI 0,24 tot 0,81).

B) 3 MAANDEN

Vijftien studies rapporteerden voor maximale loopafstand of –tijd resultaten na 3 maanden ^{2, 5, 9, 10, 21, 23, 24, 26, 31, 32, 34, 35, 37-39}, waarvan er elf konden gepoold worden. Gesuperviseerde oefentherapie leidde tot een significante verbetering op de maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies. Bovendien lijkt gesuperviseerde oefentherapie gepoold tot een klinisch relevante verbetering te leiden, maar hierover bestaat onzekerheid (SMD = 0,50; 95%BI 0,27 tot 0,73) (Tabel 7).

De volgende vier studies werden niet meegenomen in de meta-analyse:

- Cheetham et al. rapporteerden mediane loopafstanden zonder een interkwartielafstand en konden om die reden niet toegevoegd worden aan de meta-analyse ³². De mediane maximale loopafstand na 3 maanden bedroeg 220 meter na gesuperviseerde oefentherapie versus 119 meter na loopadvies ($p < 0,001$).
- Stewart et al. rapporteerden eveneens mediane loopafstanden, maar enkel voor de groep met gesuperviseerde oefentherapie ³⁵. De toename in loopafstand was significant beter ten opzichte van loopadvies ($p = 0,03$).
- Patterson et al. rapporteerden de gemiddelde maximale looptijd, maar gezien een progressieve snelheid op de loopband gebruikt werd, kon de looptijd niet omgerekend worden naar een afstand ²⁶. Een significant langere maximale looptijd werd gevonden na gesuperviseerde oefentherapie in vergelijking met een thuisgebaseerd oefenprogramma (12,9 versus 9,6 minuten; $p < 0,05$).
- Zwierska et al. rapporteerden enkel een figuur voor de maximale loopafstand en vonden na 3 maanden een significant effect van aërobe been- en armoefeningen ten opzichte van loopadvies ²⁴.

Drie van deze vier studies werden wel door Fokkenrood et al. gepoold ¹. Twee studies ^{32, 35} vergeleken met loopadvies en waren sterk positief, één studie ²⁶ vergeleek met een thuisgebaseerd oefenprogramma en was niet significant (analyse 1.2 van Fokkenrood). Deze drie studies zouden het gepoolde effect wellicht versterkt hebben, en dan vooral in vergelijking met loopadvies alleen.

C) 6 MAANDEN

Twaalf studies rapporteerden voor maximale loopafstand of –tijd resultaten na 6 maanden ^{2, 9, 10, 23, 24, 26, 31-36}, waarvan er zeven konden gepoold worden. Gesuperviseerde oefentherapie leidde tot een significante verbetering op de maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies. Bovendien lijkt gesuperviseerde oefentherapie gepoold tot een klinisch relevante verbetering te leiden, maar hierover bestaat onzekerheid (SMD = 0,61; 95%BI 0,37 tot 0,85) (Tabel 7).

De volgende vijf studies werden niet meegenomen in de meta-analyse:

- Cheetham et al. rapporteerden mediane loopafstanden zonder een interkwartielafstand en konden om die reden niet toegevoegd worden aan de meta-analyse ³². De mediane maximale loopafstand na 6 maanden bedroeg 302 meter na gesuperviseerde oefentherapie versus 174 meter na loopadvies ($p < 0,001$).
- Stewart et al. rapporteerden eveneens mediane loopafstanden, maar enkel voor de groep met gesuperviseerde oefentherapie ³⁵. De toename in loopafstand was niet significant beter ten opzichte van loopadvies ($p = 0,116$).
- Collins et al. rapporteerden de verandering ten opzichte van baseline met standard errors, en kon daarom niet toegevoegd worden aan de meta-analyse ³⁶. Na 6

maanden werd er geen significant verschil gevonden tussen gesuperviseerde oefentherapie en loopadvies (24,5 versus 39,2 meter; $p=0,60$).

- Patterson et al. rapporteerden de gemiddelde maximale looptijd, maar gezien een progressieve snelheid op de loopband gebruikt werd, kon de looptijd niet omgerekend worden naar een afstand²⁶. Een significant langere maximale looptijd werd gevonden na gesuperviseerde oefentherapie in vergelijking met een thuisgebaseerd oefenprogramma (13,3 versus 8,6 minuten; $p<0,05$).
- Zwierska et al. rapporteerden enkel een figuur voor de maximale loopafstand en vonden na 6 maanden een significant effect van aërobe been- en armoefeningen ten opzichte van loopadvies²⁴.

Vier van deze vijf studies werden wel door Fokkenrood et al. gepoold¹. Drie studies^{32, 35, 36} vergeleken met loopadvies: één was sterk positief, één was eerder negatief (niet significant) en één was eerder positief (niet significant). Eén studie²⁶ vergeleek met een thuisgebaseerd oefenprogramma en was sterk positief (analyse 1.3 van Fokkenrood). Toevoeging van deze studies zou het effect ten opzichte van thuisgebaseerde oefenprogramma's versterkt hebben, maar ten opzichte van loopadvies eerder wat afgezwakt.

D) 9 MAANDEN

Twee studies rapporteerden resultaten na 9 maanden^{32, 34}, maar deze konden niet gepoold worden omdat Cheetham et al. mediane loopafstanden rapporteerden zonder een interkwartielafstand. De mediane maximale loopafstand na 9 maanden bedroeg in de studie van Cheetham et al. 305 meter na gesuperviseerde oefentherapie versus 164 meter na loopadvies ($p<0,001$). Ook Nicolai et al. vonden een significant effect ten voordele van gesuperviseerde oefentherapie (mediaan 620 versus 473 meter; SMD = 0,55, 95BI 0,31 tot 0,79).

E) 12 MAANDEN OF MEER

Zeven studies rapporteerden voor maximale loopafstand of –tijd resultaten na minstens 12 maanden^{7, 9, 22, 23, 32-34}, waarvan er zes konden gepoold worden. Gesuperviseerde oefentherapie leidde tot een significante en klinisch relevante verbetering op de maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies (SMD = 0,74; 95%BI 0,55 tot 0,92) (Tabel 7). Slechts één studie rapporteerde resultaten na een follow-up van langer dan 12 maanden na het begin van het oefenprogramma⁷.

Cheetham et al. rapporteerden mediane loopafstanden zonder een interkwartielafstand en konden om die reden niet toegevoegd worden aan de meta-analyse³². De mediane maximale loopafstand na 12 maanden bedroeg 304 meter na gesuperviseerde oefentherapie versus 175 meter na loopadvies ($p<0,001$). Deze studie zou het gepoolde effect licht versterkt hebben (analyse 1.5 van Fokkenrood).

F) SUBGROEPANALYSES

Er werden subgroepanalyses uitgevoerd voor verschillen in comparator, waarbij studies met loopadvies als controlegroep en gestructureerde thuisgebaseerde oefenprogramma's respectievelijk apart werden geanalyseerd. Er werd bovendien een subgroepanalyse uitgevoerd voor studies die lopen samen met andere oefeningen aanboden versus studies die enkel andere oefeningen dan lopen aanboden, dit omdat o.a. de studie van Treat-Jacobson et al. drie actieve behandelingen (lopen, arm-ergometrie en lopen plus arm-ergometrie) vergeleek met usual care, en er in de hoofdanalyses enkel de vergelijking met lopen gebruikt werd. Tenslotte werd er ook een subgroepanalyse uitgevoerd voor programma's die maximaal 3 maanden versus langer dan 3 maanden duurden.

Comparator

Enkel op 3 maanden en 6 maanden waren er zowel studies met als comparator thuisgebaseerde oefenprogramma's (respectievelijk vijf en twee studies) als studies met loopadvies als comparator (respectievelijk zeven en vijf studies). Gesuperviseerde oefentherapie leidde tot een significante verbetering op de maximale loopafstand in vergelijking met loopadvies op zowel 3 als 6 maanden. Bovendien lijkt gesuperviseerde oefentherapie gepoold tot een klinisch relevante verbetering te leiden, maar hierover bestaat onzekerheid (Tabel 8). In vergelijking met thuisgebaseerde oefenprogramma's leidde gesuperviseerde oefentherapie niet tot een significante verbetering op de maximale loopafstand. Op 6 maanden lijkt de verbetering wel klinisch relevant, maar ook hierover bestaat onzekerheid.

Op 9 maanden^{32, 34} en 12 maanden^{7, 9, 22, 23, 33, 34} waren er enkel studies beschikbaar die gesuperviseerde oefentherapie vergeleken met loopadvies.

Tabel 8. Subgroepen volgens comparator, maximale loopafstand: SMD (95%BI).

| Comparator | 3 maanden | 6 maanden | 9 maanden | ≥12 maanden |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Algemene analyse | 0,50 (0,27 tot 0,73) | 0,61 (0,37 tot 0,85) | 0,55 (0,31 tot 0,79) | 0,74 (0,55 tot 0,92) |
| Thuisgebaseerd oefenprogramma | 0,46 (-0,00 tot 0,92) | 0,56 (-0,45 tot 1,57) | - | - |
| Advies | 0,52 (0,30 tot 0,74) | 0,62 (0,37 tot 0,87) | 0,55 (0,31 tot 0,79) | 0,74 (0,55 tot 0,92) |

Duur van oefentherapie

Op 3, 6 en 12 maanden waren er zowel studies met een programmaduur van 3 maanden of minder (respectievelijk acht, drie en één studies) als meer dan 3 maanden (respectievelijk drie, vier en vijf studies). Gesuperviseerde oefentherapie met een duur van meer dan 3 maanden leidde op al deze tijdstippen tot een significante verbetering op de maximale loopafstand in vergelijking met een niet-gesuperviseerd oefenprogramma of loopadvies (Tabel 9). Bovendien lijkt gesuperviseerde oefentherapie met een duur van meer dan 3 maanden gepoold tot een klinisch relevante verbetering te leiden, maar hierover bestaat onzekerheid op 3 en 6 maanden. Ook gesuperviseerde oefentherapie met een duur van 3 maanden of minder leidde tot een significant effect op de maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies op 3 en 6 maanden. Dit effect lijkt gepoold niet klinisch relevant op 3 maanden en wel op 6 maanden, maar hierover bestaat onzekerheid. Op 12 maanden was het effect niet significant en wel klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid.

Op 9 maanden waren enkel twee studies beschikbaar met een programmaduur van meer dan 3 maanden ^{32, 34}.

Tabel 9. Subgroepen volgens duur van oefentherapie, maximale loopafstand: SMD (95%BI).

| Programmaduur | 3 maanden | 6 maanden | 9 maanden | ≥12 maanden |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Algemene analyse | 0,50 (0,27 tot 0,73) | 0,61 (0,37 tot 0,85) | 0,55 (0,31 tot 0,79) | 0,74 (0,55 tot 0,92) |
| ≤3 maanden | 0,46 (0,14 tot 0,78) | 0,57 (0,05 tot 1,08) | - | 0,51 (-0,14 tot 1,15) |
| >3 maanden | 0,64 (0,43 tot 0,86) | 0,62 (0,31 tot 0,92) | 0,55 (0,31 tot 0,79) | 0,76 (0,56 tot 0,96) |

Type oefeningen

Gesuperviseerde oefenprogramma's met enkel looptraining leidden op 3 maanden (acht studies), 6 maanden (vijf studies) en 12 maanden (vier studies) tot een significante verbetering op de maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies (Tabel 10). Op 6 en 12 maanden lijkt dit gepoolde effect ook klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid. Gesuperviseerde oefentherapie met een combinatie van looptraining en andere oefeningen leidde op 3 maanden (twee studies), 6 maanden (twee studies) en 12 maanden (één studie) tot een significante verbetering op de maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies. Op al deze tijdstippen lijkt dit gepoolde effect ook klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid. Gesuperviseerde oefentherapie met enkel andere oefeningen dan looptraining lijkt op 3 maanden (drie studies), 6 maanden (twee studies) en 12 maanden (één studie) gepoold tot een klinisch relevant effect te leiden op de maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies, maar hierover bestaat onzekerheid. Enkel op 6 maanden was dit gepoolde effect ook significant.

Op 9 maanden waren enkel twee studies beschikbaar met een combinatie van looptraining en andere oefeningen ^{32, 34}.

Tabel 10. Subgroepen volgens type oefeningen, maximale loopafstand: SMD (95%BI).

| Type oefeningen | 3 maanden | 6 maanden | 9 maanden | ≥12 maanden |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Algemene analyse | 0,50 (0,27 tot 0,73) | 0,61 (0,37 tot 0,85) | 0,55 (0,31 tot 0,79) | 0,74 (0,55 tot 0,92) |
| Enkel lopen | 0,47 (0,17 tot 0,77) | 0,59 (0,16 tot 1,01) | - | 0,85 (0,50 tot 1,19) |
| Lopen + andere oefeningen | 1,06 (0,10 tot 2,03) | 0,56 (0,32 tot 0,79) | 0,55 (0,31 tot 0,79) | 0,71 (0,47 tot 0,95) |
| Enkel andere oefeningen | 0,77 (-0,02 tot 1,55) | 0,82 (0,21 tot 1,42) | - | 0,51 (-0,14 tot 1,15) |

G) SENSITIVITEITSANALYSES

Voor het criterium of studies een individuele dan wel een groepstherapie aanboden werden sensitiviteitsanalyses uitgevoerd (waarbij de resultaten van studies werden weggelaten uit de analyses) en geen subgroepanalyses, omdat deze informatie slechts voor een zeer beperkt aantal studies beschikbaar was (één studie met individuele therapie, twee studies met groepstherapie en één waar de deelnemers konden kiezen tussen individueel of groep). Er werd ook een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waarbij studies die alleen de mediaan met interkwartielafstand rapporteerden werden weggelaten. Als alleen een mediaan met een interkwartielafstand wordt gerapporteerd, is het waarschijnlijk dat de distributie van de uitkomstmaten een niet-normale verdeling kent. Tenslotte werd ook een sensitiviteitsanalyse gedaan voor studies waarbij het meetmoment viel na het beëindigen van de interventie.

Bij alle sensitiviteitsanalyses werden de studies met het kenmerk in kwestie uit de analyses weggelaten indien er voor die analyse minstens drie studies gepoold werden in de algemene analyse. Gezien het zeer hypothetische karakter van sensitiviteitsanalyses worden hiervoor geen forest plots gepresenteerd, maar worden de resultaten samengevat in een tabel.

Voor maximale loopafstand bleef het effect op 3 maanden significant, maar werd het net niet klinisch relevant (Tabel 11). Op 6 en 12 maanden bleef het effect telkens significant en klinisch relevant, en werd het effect ook sterker ten opzichte van 3 maanden.

Tabel 11. Sensitiviteitsanalyses voor maximale loopafstand: SMD (95%BI).

| Exclusie uit meta-analyse | 3 maanden | 6 maanden | 9 maanden | ≥12 maanden |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Algemene analyse | 0,50 (0,27 tot 0,73) | 0,61 (0,37 tot 0,85) | 0,55 (0,31 tot 0,79) | 0,74 (0,55 tot 0,92) |
| Groepsprogramma: Tisi 1997 | 0,47 (0,23 tot 0,71) | 0,60 (0,32 tot 0,88) | Onveranderd | 0,76 (0,56 tot 0,96) |
| Rapportage van mediaan + IQR: Kakkos 2005, Nicolai 2010, Tisi 1997, Schlager 2012 | 0,46 (0,15 tot 0,77) | 0,77 (0,20 tot 1,35) | Geen studies | 1,05 (0,58 tot 1,53) |
| Meetmomenten na beëindigen interventie: 3m Tisi 1997; 6m Tisi 1997, Treat-Jacobson 2009; 12m Kakkos 2005, Murphy 2015, Schlager 2012, Tisi 1997 | 0,47 (0,23 tot 0,71) | 0,56 (0,26 tot 0,86) | Onveranderd | 0,91 (0,27 tot 1,55) |

Conclusies (voor maximale loopafstand)

- Er is bewijs van zeer lage (op 3 maanden), lage (op 6 en 9 maanden) en matige kwaliteit (op 12 maanden) dat gesuperviseerde oefentherapie gepoold leidt tot een significant langere maximale loopafstand op alle meetmomenten in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies bij patiënten met claudicatio intermittens. Bovendien is dit effect klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid op 3, 6 en 9 maanden.
- Subgroepanalyses geven bewijs van lage kwaliteit dat gesuperviseerde oefentherapie gepoold leidt tot een significant langere maximale loopafstand in vergelijking met loopadvies alleen op 3 en 6 maanden. Dit effect is klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid. Subgroepanalyses geven bewijs van zeer lage (op 3 maanden) tot lage (op 6 maanden) kwaliteit dat gesuperviseerde oefentherapie gepoold niet leidt tot een significant langere maximale loopafstand in vergelijking met thuisgebaseerde oefenprogramma's. Het effect is wel klinisch relevant op 6 maanden, maar hierover bestaat onzekerheid.
- Subgroepanalyses geven bewijs van lage (op 3 en 6 maanden) tot matige (op 12 maanden) kwaliteit dat langdurende gesuperviseerde oefentherapie (i.e. duur >3 maanden) gepoold leidt tot een significant langere maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies. Bovendien is dit effect klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid op 3 en 6 maanden. Voor kortdurende gesuperviseerde oefentherapie (i.e. duur ≤3 maanden) is het effect niet klinisch relevant op 3 maanden en niet significant op 12 maanden. Op 6 maanden is het effect van kortdurende gesuperviseerde oefentherapie wel significant en klinisch relevant, hoewel er over de klinische relevantie onzekerheid bestaat.
- Subgroepanalyses volgens type oefeningen geven bewijs van zeer lage tot matige kwaliteit dat gesuperviseerde oefentherapie gepoold leidt tot een significant langere maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies ongeacht het type oefeningen, behalve voor oefeningen anders dan lopen op 3 en 12 maanden. Enkel voor loopoefeningen op 3 maanden is het effect niet klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid.

3.3.2 KWALITEIT VAN LEVEN

Elf studies rapporteerden het effect van gesuperviseerde oefentherapie op kwaliteit van leven^{5-7, 26, 31-34, 36, 37, 39}. Negen studies gebruikten het SF-36 instrument^{5, 6, 26, 31-34, 36, 37}, één studie het SF-20 instrument³⁹, één studie het SF-12 instrument⁷, één studie de *Charing Cross Claudication Questionnaire* (CCCQ)³², twee studies de *Intermittent Claudication Questionnaire* (ICQ)^{6, 33}, één studie de EQ5D³⁴ en één studie de *Peripheral Artery Questionnaire* (PAQ)⁷.

De GRADE beoordelingen voor deze uitkomst worden gerapporteerd in appendix 4 vanaf pagina 72.

A) SF-36

Tabel 12 geeft een overzicht van de resultaten van de meta-analyses voor kwaliteit van leven gemeten met SF-36.

Tabel 12. Resultaten meta-analyses SF-36: SMD (95%BI).

| SF-36 dimensie | 3 maanden | 6 maanden | 9 maanden | 12 maanden |
|----------------------------|------------------------|------------------------|-----------|-----------------------|
| Fysiek functioneren | -0,02 (-0,30 tot 0,25) | 0,12 (-0,28 tot 0,55) | - | 0,32 (0,11 tot 0,54) |
| Rolfunctioneren fysiek | 0,13 (-0,24 tot 0,49) | -0,02 (-1,09 tot 1,06) | - | 0,23 (0,02 tot 0,45) |
| Lichamelijke pijn | 0,17 (-0,19 tot 0,54) | 0,03 (-0,37 tot 0,43) | - | 0,42 (0,20 tot 0,64) |
| Ervaren gezondheid | 0,05 (-0,31 tot 0,42) | -0,08 (-0,48 tot 0,32) | - | 0,02 (-0,30 tot 0,35) |
| Vitaliteit | 0,51 (-0,39 tot 1,41) | 0,11 (-0,29 tot 0,51) | - | 0,15 (-0,06 tot 0,37) |
| Sociaal functioneren | 0,19 (-0,17 tot 0,56) | 0,10 (-0,57 tot 0,78) | - | 0,24 (0,02 tot 0,45) |
| Rolfunctioneren emotioneel | -0,03 (-0,39 tot 0,34) | -0,16 (-0,61 tot 0,29) | - | 0,01 (-0,38 tot 0,41) |
| Geestelijke gezondheid | 0,07 (-0,32 tot 0,46) | -0,11 (-0,55 tot 0,33) | - | 0,02 (-0,20 tot 0,23) |

Zes studies rapporteerden resultaten na 3 maanden^{5, 6, 26, 31, 32, 37}, maar slechts drie studies konden gepoold worden (vier studies voor 'fysiek functioneren'). Voor geen enkele dimensie werd een significant gepoold effect gevonden. Enkel voor 'vitaliteit' is het gepoolde effect klinisch relevant (i.e. SMD minstens 0,5), maar het 95%BI is te breed om er enige conclusie aan te kunnen koppelen. Cheetham et al. rapporteerden enkel p-waarden voor de dimensie 'fysiek functioneren' en vonden geen significant effect³². Gardner et al. rapporteerden enkel p-waarden voor de dimensie 'fysiek functioneren' en vonden een significant effect van gesuperviseerde oefentherapie versus lichte weerstandstraining ($p=0,012$)⁵. Voor de andere dimensies werden geen resultaten gerapporteerd, noch voor de vergelijking tussen gesuperviseerde oefentherapie en thuisgebaseerde oefenprogramma's.

Vijf studies rapporteerden resultaten na 6 maanden^{26, 31-33, 36}, maar slechts drie studies konden gepoold worden. Voor geen enkele dimensie werd een significant en/of klinisch relevant gepoold effect gevonden, maar over de klinische relevantie bestaat onzekerheid voor de dimensies 'fysiek functioneren', 'rolfunctioneren fysiek', 'vitaliteit', 'sociaal functioneren', 'rolfunctioneren emotioneel' en 'geestelijke gezondheid'. Cheetham et al. rapporteerden enkel p-waarden voor de dimensie 'fysiek functioneren' en vonden een significant effect ($p<0,05$)³². Collins et al. rapporteerden de verandering ten opzichte van baseline met standard errors, en kon daarom niet toegevoegd worden aan de meta-analyse³⁶. Enkel voor de dimensies 'geestelijke gezondheid' werd een significant effect gevonden van gesuperviseerde oefentherapie versus loopadvies (verandering ten opzichte van baseline: 3,2 versus -2,4, $p=0,01$).

Eén studie rapporteerde resultaten na 9 maanden. Cheetham et al. rapporteerden enkel p-waarden voor de dimensie 'fysiek functioneren' en vonden geen significant effect ($p=0,09$)³².

Vijf studies rapporteerden resultaten na 12 maanden ^{6, 26, 32-34}, en vier studies konden gepoold worden. Voor de dimensies 'fysiek functioneren', 'rolfunctioneren fysiek', 'lichamelijke pijn' en 'sociaal functioneren' werden significante effecten gevonden die echter niet klinisch relevant waren (i.e. SMD < 0,5). Voor de andere vier dimensies werd geen significant en klinisch relevant effect gevonden. Over de klinische relevantie bestaat onzekerheid voor de dimensies 'fysiek functioneren' en 'lichamelijke pijn'. Cheetham et al. rapporteerden enkel p-waarden voor de dimensie 'fysiek functioneren' en vonden een significant effect ($p=0,02$) ³².

B) INSTRUMENTEN ANDERE DAN SF-36

Van de zes studies ^{6, 7, 32-34, 39} die de kwaliteit van leven evalueerden met een ander instrument dan SF-36 konden er vier gepoold worden voor de berekening van de algemene kwaliteit van leven (3 maanden: ICQ ⁶ en EQ5D ³⁴; 6 maanden: EQ5D ³⁴; 9 maanden: CCCQ ³² en EQ5D ³⁴; ≥ 12 maanden: ICQ ⁶, PAQ ⁷ en EQ5D ³⁴) (Tabel 13). Enkel op 9 en ≥ 12 maanden werd een significant gepoold effect gevonden. Dit gepoolde effect was niet klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid.

Tabel 13. Resultaten meta-analyses instrumenten andere dan SF-36: SMD (95%BI).

| | 3 maanden | 6 maanden | 9 maanden | ≥ 12 maanden |
|--------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Algemene QOL | 0,08 (-0,14 tot 0,31) | 0,17 (-0,07 tot 0,41) | 0,28 (0,06 tot 0,50) | 0,39 (0,18 tot 0,59) |

Cheetham et al. gebruikten naast de SF-36 ook de CCCQ ³². De resultaten na 9 maanden werden geïncorporeerd in de meta-analyse. Na 3, 6 en 12 maanden werden enkel p-waarden gerapporteerd, die allen niet significant waren. Kakkos et al. gebruikten naast de SF-36 ook de ICQ, maar rapporteerden enkel een figuur zonder vergelijking tussen de behandelgroepen ³³. Murphy et al. gebruikten de PAQ (geïncorporeerd in de meta-analyse, tijdstip ≥ 12 maanden) en de SF-12 ⁷. Voor de fysieke dimensie was er na 6 maanden (5,9 versus 1,2; $p=0,047$) en 18 maanden (4,3 versus -1,0; $p=0,03$) een significant verschil in verandering ten opzichte van baseline ten voordele van gesuperviseerde oefentherapie. Voor de mentale dimensie werden enkel resultaten na 6 maanden gerapporteerd, en werd er geen significant verschil gevonden (verandering ten opzichte van baseline: -2,2 versus -2,4; $p=0,81$). Regensteiner et al. gebruikten de SF-20, en vonden na 3 maanden geen significante verschillen voor de vijf dimensies ³⁹.

C) SENSITIVITEITSANALYSES

Gezien de kleine aantallen studies per meetmoment werden geen subgroepanalyses uitgevoerd voor kwaliteit van leven, maar enkel sensitiviteitsanalyses, en wel voor de volgende criteria: type comparator, andere oefeningen dan looptraining, groepsprogramma (met aannahme dat het om individuele training ging indien niet gerapporteerd), rapportage van mediaan met interkwartielafstand, en meetmomenten na het beëindigen van de interventie.

Voor het criterium rapportage van mediaan met interkwartielafstand werden er geen studies geïncorporeerd in de meta-analyses. Voor groepsprogramma kon enkel een sensitiviteitsanalyse gebeuren voor instrumenten andere dan SF-36, voor type comparator enkel voor SF-36.

Voor de SF-36 dimensie 'fysiek functioneren' had de comparator een beperkte impact, waarbij het weglaten van de studies met een thuisgebaseerd oefenprogramma als controlegroep leidde tot een positief resultaat op 3 maanden, dat echter nog steeds niet significant of klinisch relevant was (Tabel 14). Het weglaten van studies met oefeningen andere dan looptraining leidde tot een kleiner en niet-significant effect op 12 maanden. De overige sensitiviteitsanalyses hadden weinig impact.

Voor de dimensie 'rolfunctioneren fysiek' leidde het weglaten van de studies met een thuisgebaseerd oefenprogramma als controlegroep tot een positiever resultaat op 3 maanden, dat echter nog steeds niet significant of klinisch relevant was (Tabel 14). Op 6 maanden werd het effect significant negatief (en ook klinisch relevant). Het weglaten van studies met oefeningen andere dan looptraining leidde op 12 maanden tot een negatief effect dat niet significant was. Het weglaten van studies met meetmomenten na het beëindigen van de interventie had weinig impact.

Voor de dimensie 'lichamelijke pijn' leidde het weglaten van de studies met een thuisgebaseerd oefenprogramma als controlegroep tot een positiever resultaat op 3 en 6 maanden, dat echter nog steeds niet significant of klinisch relevant was (Tabel 14). Het weglaten van studies met oefeningen andere dan looptraining leidde tot een negatief en niet-significant effect op 3 maanden, op 12 maanden werd het effect kleiner en niet meer significant. De overige sensitiviteitsanalyses hadden weinig impact.

Voor de dimensie 'ervaren gezondheid' leidde het weglaten van de studies met een thuisgebaseerd oefenprogramma als controlegroep en studies met oefeningen andere dan looptraining tot een negatiever resultaat op 3 en 6 maanden, dat echter nog steeds niet significant of klinisch relevant was (Tabel 14). Het weglaten van studies met oefeningen andere dan looptraining leidde op 12 maanden dan weer tot een klinisch relevant effect dat niet significant bleef. De overige sensitiviteitsanalyses hadden weinig impact.

Op de dimensie 'vitaliteit' was de impact groter (Tabel 14). Het weglaten van studies met een thuisgebaseerd oefenprogramma als controlegroep leidde tot een iets minder positief effect op 3 maanden, dat niet meer klinisch relevant was (en nog steeds niet significant). Het weglaten van studies met oefeningen andere dan looptraining leidde tot een fors positiever, significant en klinisch relevant effect op 3 maanden. Het weglaten van studies met oefeningen andere dan looptraining en studies met meetmomenten na het beëindigen van de interventie leidde tot een positiever resultaat op 6 maanden, dat niet klinisch relevant en significant bleef. Op 12 maanden was de impact beperkt.

Voor de dimensie 'sociaal functioneren' leidde het weglaten van studies met oefeningen andere dan looptraining en studies met meetmomenten na het beëindigen van de interventie tot een positiever effect op 6 maanden, dat echter nog steeds niet significant of klinisch relevant was (Tabel 14). Het weglaten van studies met een thuisgebaseerd oefenprogramma als controlegroep leidde tot een klinisch relevant effect op 6 maanden, dat nog steeds niet significant was. Het weglaten van studies met oefeningen andere dan looptraining leidde op 12 maanden tot een niet-significant effect.

Voor de dimensie 'rolfunctioneren emotioneel' was de impact zeer beperkt. Enkel het weglaten van studies met oefeningen andere dan looptraining leidde op 12 maanden tot een klinisch relevant negatief effect, dat niet significant was.

Voor de dimensie ‘geestelijke gezondheid’ leidde het weglaten van studies met oefeningen andere dan looptraining tot een duidelijk positiever en klinisch relevant effect op 3 maanden, dat echter nog steeds niet significant was (Tabel 14). Op 6 maanden leidden de sensitiviteitsanalyses tot positieve resultaten, die echter niet significant of klinisch relevant bleven. Op 12 maanden leidde het weglaten van studies met oefeningen andere dan looptraining tot een negatief effect dat niet significant of klinisch relevant was.

Voor de instrumenten andere dan SF-36 hadden alle sensitiviteitsanalyses een beperkte impact op het gepoolde effect, maar werd dit effect niet significant (Tabel 14).

Tabel 14. Sensitiviteitsanalyses voor kwaliteit van leven: SMD (95%BI).

| Exclusie uit meta-analyse | 3 maanden | 6 maanden | 9 maanden | ≥12 maanden |
|--|------------------------|-------------------------|-----------|------------------------|
| SF-36, fysiek functioneren | | | | |
| Algemene analyse | -0,02 (-0,30 tot 0,25) | 0,12 (-0,28 tot 0,55) | - | 0,32 (0,11 tot 0,54) |
| Thuisgebaseerd oefenprogramma: Patterson 1997, Savage 2001, Gardner 2011 | 0,15 (-0,46 tot 0,77) | 0,21 (-0,66 tot 1,08) | - | Onveranderd |
| Oefeningen andere dan looptraining: Guidon 2013, Patterson 1997, Nicolai 2010 | -0,09 (-0,48 tot 0,30) | 0,15 (-0,46 tot 0,76) | - | 0,12 (-0,74 tot 0,99) |
| Meetmomenten na beëindigen interventie: 3m geen studies; 6m Patterson 2009; 9m: geen studies; 12m Guidon 2013, Kakkos 2005 | Onveranderd | 0,15 (-0,46 tot 0,76) | - | 0,35 (0,11 tot 0,59) |
| SF-36, rolfunctioneren fysiek | | | | |
| Algemene analyse | 0,13 (-0,24 tot 0,49) | -0,02 (-1,09 tot 1,06) | - | 0,23 (0,02 tot 0,45) |
| Thuisgebaseerd oefenprogramma: Patterson 1997, Savage 2001 | 0,41 (-0,21 tot 1,03) | -1,22 (-2,17 tot -0,26) | - | Onveranderd |
| Oefeningen andere dan looptraining: Guidon 2013, Patterson 1997, Nicolai 2010 | 0,22 (-0,64 tot 1,08) | -0,09 (-2,29 tot 2,11) | - | -0,31 (-1,18 tot 0,56) |
| Meetmomenten na beëindigen interventie: 3m geen studies; 6m Patterson 2009; 9m: geen studies; 12m Guidon 2013, Kakkos 2005 | Onveranderd | -0,09 (-2,29 tot 2,11) | - | 0,25 (0,01 tot 0,49) |
| SF-36, lichamelijke pijn | | | | |
| Algemene analyse | 0,17 (-0,19 tot 0,54) | 0,03 (-0,37 tot 0,43) | - | 0,42 (0,20 tot 0,64) |
| Thuisgebaseerd oefenprogramma: Patterson 1997, Savage 2001 | 0,37 (-0,25 tot 0,99) | 0,34 (-0,53 tot 1,21) | - | Onveranderd |
| Oefeningen andere dan looptraining: Guidon 2013, Patterson 1997, Nicolai 2010 | -0,09 (-0,95 tot 0,76) | 0,20 (-0,41 tot 0,81) | - | 0,27 (-0,60 tot 1,14) |
| Meetmomenten na beëindigen interventie: 3m geen studies; 6m Patterson 2009; 9m: geen studies; 12m Guidon 2013, Kakkos 2005 | Onveranderd | 0,20 (-0,41 tot 0,81) | - | 0,40 (0,16 tot 0,64) |
| SF-36, ervaren gezondheid | | | | |
| Algemene analyse | 0,05 (-0,31 tot 0,42) | -0,08 (-0,48 tot 0,32) | - | 0,02 (-0,30 tot 0,35) |
| Thuisgebaseerd oefenprogramma: Patterson 1997, Savage 2001 | -0,01 (-0,62 tot 0,60) | -0,45 (-1,32 tot 0,43) | - | Onveranderd |
| Oefeningen andere dan looptraining: Guidon 2013, Patterson 1997, Nicolai 2010 | -0,06 (-0,92 tot 0,79) | -0,19 (-0,80 tot 0,42) | - | 0,71 (-0,19 tot 1,60) |
| Meetmomenten na beëindigen interventie: 3m geen studies; 6m Patterson 2009; 9m: geen studies; 12m Guidon 2013, Kakkos 2005 | Onveranderd | -0,19 (-0,80 tot 0,42) | - | -0,04 (-0,28 tot 0,19) |
| SF-36, vitaliteit | | | | |
| Algemene analyse | 0,51 (-0,39 tot 1,41) | 0,11 (-0,29 tot 0,51) | - | 0,15 (-0,06 tot 0,37) |
| Thuisgebaseerd oefenprogramma: Patterson 1997, Savage 2001 | 0,46 (-0,16 tot 1,09) | 0,06 (-0,80 tot 0,93) | - | Onveranderd |
| Oefeningen andere dan looptraining: Guidon 2013, Patterson 1997, Nicolai 2010 | 1,55 (0,55 tot 2,55) | 0,33 (-0,29 tot 0,94) | - | 0,00 (-0,86 tot 0,86) |

| Exclusie uit meta-analyse | 3 maanden | 6 maanden | 9 maanden | ≥12 maanden |
|--|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| Meetmomenten na beëindigen interventie: 3m geen studies; 6m Patterson 2009; 9m: geen studies; 12m Guidon 2013, Kakkos 2005 | Onveranderd | 0,33 (-0,29 tot 0,94) | - | 0,15 (-0,09 tot 0,38) |
| SF-36, sociaal functioneren | | | | |
| Algemene analyse | 0,19 (-0,17 tot 0,56) | 0,10 (-0,57 tot 0,78) | - | 0,24 (0,02 tot 0,45) |
| Thuisgebaseerd oefenprogramma: Patterson 1997, Savage 2001 | 0,07 (-0,55 tot 0,68) | 0,60 (-0,29 tot 1,49) | - | Onveranderd |
| Oefeningen andere dan looptraining: Guidon 2013, Patterson 1997, Nicolai 2010 | 0,15 (-0,71 tot 1,01) | 0,48 (-0,14 tot 1,10) | - | 0,39 (-0,49 tot 1,26) |
| Meetmomenten na beëindigen interventie: 3m geen studies; 6m Patterson 2009; 9m: geen studies; 12m Guidon 2013, Kakkos 2005 | Onveranderd | 0,48 (-0,14 tot 1,10) | - | 0,27 (0,03 tot 0,50) |
| SF-36, rolfunctioneren emotioneel | | | | |
| Algemene analyse | -0,03 (-0,39 tot 0,34) | -0,16 (-0,61 tot 0,29) | - | 0,01 (-0,38 tot 0,41) |
| Thuisgebaseerd oefenprogramma: Patterson 1997, Savage 2001 | -0,02 (-0,63 tot 0,60) | Geen studies | - | Onveranderd |
| Oefeningen andere dan looptraining: Guidon 2013, Patterson 1997, Nicolai 2010 | 0,03 (-0,83 tot 0,88) | -0,07 (-0,92 tot 0,79) | - | -0,73 (-1,63 tot 0,17) |
| Meetmomenten na beëindigen interventie: 3m geen studies; 6m Patterson 2009; 9m: geen studies; 12m Guidon 2013, Kakkos 2005 | Onveranderd | -0,07 (-0,92 tot 0,79) | - | 0,12 (-0,12 tot 0,36) |
| SF-36, geestelijke gezondheid | | | | |
| Algemene analyse | 0,07 (-0,32 tot 0,46) | -0,11 (-0,55 tot 0,33) | - | 0,02 (-0,20 tot 0,23) |
| Thuisgebaseerd oefenprogramma: Patterson 1997, Savage 2001 | 0,19 (-0,43 tot 0,80) | 0,12 (-0,74 tot 0,99) | - | Onveranderd |
| Oefeningen andere dan looptraining: Guidon 2013, Patterson 1997, Nicolai 2010 | 0,53 (-0,35 tot 1,40) | 0,22 (-0,39 tot 0,83) | - | -0,48 (-1,36 tot 0,40) |
| Meetmomenten na beëindigen interventie: 3m geen studies; 6m Patterson 2009; 9m: geen studies; 12m Guidon 2013, Kakkos 2005 | Onveranderd | 0,22 (-0,39 tot 0,83) | - | 0,02 (-0,22 tot 0,25) |
| Instrumenten andere dan SF-36 | | | | |
| Algemene analyse | 0,08 (-0,14 tot 0,31) | 0,17 (-0,07 tot 0,41) | 0,28 (0,06 tot 0,50) | 0,39 (0,18 tot 0,59) |
| Oefeningen andere dan looptraining: Guidon 2013, Cheetham 2004, Nicolai 2010 | Geen studies | Geen studies | Geen studies | 0,45 (-0,07 tot 0,97) |
| Groepsprogramma: Cheetham 2004 | Onveranderd | Onveranderd | 0,23 (-0,01 tot 0,47) | Onveranderd |
| Meetmomenten na beëindigen interventie: 3m geen studies; 6m geen studies; 9m: Cheetham 2004; 12m Guidon 2013, Murphy 2015 | Onveranderd | Onveranderd | 0,23 (-0,01 tot 0,47) | 0,36 (0,12 tot 0,60) |

Conclusies

- **Er is bewijs van zeer lage tot matige kwaliteit dat gesuperviseerde oefentherapie geen significant effect heeft op kwaliteit van leven in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies voor patiënten met claudicatio intermittens op alle meetmomenten, met uitzondering van de SF-36 dimensies 'fysiek functioneren', 'rolfunctioneren fysiek', 'lichamelijke pijn' en 'sociaal functioneren' op 12 maanden, en instrumenten andere dan SF-36 op 9 en 12 maanden. Deze effecten zijn niet klinisch relevant, maar hierover bestaat**

onzekerheid voor de dimensies ‘fysiek functioneren’ en ‘lichamelijke pijn’ en voor de instrumenten andere dan SF-36.

3.4 EFFECT OP BELANGRIJKE UITKOMSTMATEN

3.4.1 PIJNVRIJE LOOPAFSTAND

Vijf studies rapporteerden voor pijnvrije loopafstand of –tijd resultaten na 6-8 weken ^{10, 24, 30, 33, 40}. Gardner et al. vonden na 2 maanden een verschil in pijnvrije looptijd (gemiddeld 333 versus 225 seconden) ¹⁰. Kakkos et al. vonden na 6 weken geen verschil in pijnvrije loopafstand (mediaan 80 meter in beide groepen) ³³. Parr et al. rapporteerden na 6 weken een toename van 162% in pijnvrije loopafstand in de groep met gesuperviseerde oefentherapie (loop + circuittraining) versus 157% in de groep met krachttraining en 14% in de loopadviesgroep ³⁰. Het is echter onduidelijk of dit verschil significant was. Sanderson et al. vonden na 6 weken een pijnvrije looptijd van 607 seconden na gesuperviseerde looptraining versus 263 seconden na gesuperviseerde fietstraining en 446 seconden na loopadvies ⁴⁰. Het verschil tussen looptraining en de twee andere behandelgroepen was significant. Zwierska et al. vonden na 6 weken een toename in (gemiddelde) pijnvrije loopafstand van 123 tot 140 meter na gesuperviseerde beentraining, van 136 tot 161 meter na gesuperviseerde armtraining, en van 135 tot 138 meter na loopadvies ²⁴. Deze toename was significant voor beide gesuperviseerde groepen ten opzichte van loopadvies.

Twaalf studies rapporteerden voor pijnvrije loopafstand of –tijd resultaten na 3 maanden ^{2, 5, 10, 21, 23, 24, 26, 31, 34, 35, 37, 39}. Drie studies rapporteerden de mediane pijnvrije loopafstand: Nicolai et al. vonden een significant verschil tussen gesuperviseerde oefentherapie en loopadvies (380 versus 230 meter, ANOVA $p < 0,001$), net als Stewart et al. (toename van 89% in de gesuperviseerde groep) en Tisi et al. (106 versus 75 meter, $p < 0,05$). Vier studies rapporteerden de gemiddelde pijnvrije loopafstand: Savage et al. vonden een significant verschil tussen gesuperviseerde oefentherapie en een thuisgebaseerd oefenprogramma (457 versus 226 meter, $p < 0,01$), net als Treat-Jacobson et al. (enkel voor arm-ergometrie: verschil ten opzichte van baseline 90 versus 4 meter, $p = 0,03$); Tew et al. vonden een significant verschil tussen gesuperviseerde oefentherapie en loopadvies (225 versus 192 meter, $p = 0,035$ voor groep x tijd analyse), net als Zwierska et al. (beentraining 156 meter, armtraining 175 meter versus controle 123 meter, $p < 0,01$). Vijf studies rapporteerden de gemiddelde pijnvrije looptijd. Gardner et al. vonden een significant verschil tussen gesuperviseerde oefentherapie en loopadvies (382 versus 213 seconden, ANOVA $p < 0,001$). Patterson et al. vonden een significant verschil tussen gesuperviseerde oefentherapie en een thuisgebaseerd oefenprogramma (11,5 versus 6,8 minuten, $p < 0,05$). Drie studies vonden geen significant verschil: Gardner et al. (2011) rapporteerden een tijd van 361 seconden voor gesuperviseerde oefentherapie versus 337 seconden voor een thuisgebaseerd oefenprogramma en 209 seconden voor loopadvies ($p > 0,05$ voor verschil ten opzichte van baseline), Gardner et al. (2014) rapporteerden een tijd van 363 seconden voor gesuperviseerde oefentherapie versus 300 seconden voor een thuisgebaseerd oefenprogramma, en Regensteiner et al. rapporteerden een tijd van 5,0 minuten voor gesuperviseerde oefentherapie versus 2,9 minuten voor een thuisgebaseerd oefenprogramma.

Elf studies rapporteerden voor pijnvrije loopafstand of –tijd resultaten na 6 maanden ^{2, 7, 10, 23, 24, 26, 31, 33-36}. Vier studies rapporteerden de mediane pijnvrije loopafstand: Kakkos et al. vonden geen verschil in pijnvrije loopafstand (mediaan 70 meter in beide groepen), net als Tisi et al. (94 versus 77 meter); Nicolai et al. vonden een significant verschil tussen gesuperviseerde oefentherapie en loopadvies (470 versus 320 meter, ANOVA $p < 0,001$), net als Stewart et al. (toename van 108% in de gesuperviseerde groep). Vier studies rapporteerden de gemiddelde pijnvrije loopafstand: Collins et al. vonden geen significant verschil tussen gesuperviseerde oefentherapie en loopadvies (verschil ten opzichte van baseline 66,7 versus 52,3 meter, $p = 0,65$); Savage et al. vonden geen significant verschil tussen gesuperviseerde oefentherapie en een thuisgebaseerd oefenprogramma (484 versus 263 meter), Treat-Jacobson et al. wel (enkel voor arm-ergometrie: verschil ten opzichte van baseline 40 versus 11 meter, $p = 0,01$); Zwierska et al. vonden een significant langere pijnvrije loopafstand ten opzichte van baseline na beentraining (168 meter) en armtraining (187 meter), maar niet na loopadvies (134 meter). Drie studies rapporteerden de gemiddelde pijnvrije looptijd. Gardner et al. (2012) vonden een significant verschil tussen gesuperviseerde oefentherapie en loopadvies (411 versus 218 seconden, ANOVA $p < 0,001$). Patterson et al. vonden een significant verschil tussen gesuperviseerde oefentherapie en een thuisgebaseerd oefenprogramma (11,0 versus 6,6 minuten, $p < 0,05$). Murphy et al. vonden een significant grotere toename in pijnvrije looptijd na gesuperviseerde oefentherapie versus loopadvies (toename ten opzichte van baseline 5,8 versus 1,2 minuten, $p < 0,0001$).

Eén studie rapporteerde voor pijnvrije loopafstand of –tijd resultaten na 9 maanden ³⁴. Nicolai et al. vonden een mediane pijnvrije loopafstand van 493 meter na gesuperviseerde oefentherapie versus 380 meter na loopadvies.

Vier studies rapporteerden voor pijnvrije loopafstand of –tijd resultaten na 12 maanden ^{22, 23, 33, 34}. Drie studies rapporteerden de mediane pijnvrije loopafstand: Kakkos et al. vonden geen significant verschil tussen gesuperviseerde oefentherapie en loopadvies (90 versus 80 meter), net als Tisi et al. (112 versus 107 meter), Nicolai et al. vonden wel een significant verschil (460 versus 320 meter, ANOVA $p < 0,001$). Crowther et al. rapporteerden de gemiddelde pijnvrije looptijd en vonden een significant effect ten voordele van gesuperviseerde oefentherapie (360 versus 166 seconden, $p < 0,05$).

Eén studie rapporteerde voor pijnvrije loopafstand of –tijd resultaten na 18 maanden ⁷. Murphy et al. vonden een significant betere gemiddelde pijnvrije looptijd na gesuperviseerde oefentherapie versus loopadvies (5,1 versus 2,6 minuten, $p = 0,03$).

3.4.2 MORTALITEIT

In elf studies werd de mortaliteit gerapporteerd ^{5, 7, 9, 10, 26, 32-37}. Op een totaal van 1216 patiënten in alle behandelgroepen stierf 1,3% (N=16): 11/648 (1,3%) in de gesuperviseerde groepen versus 5/568 (0,9%) in de controlegroepen. Geen enkel overlijden was gerelateerd aan de interventie.

Conclusies

- De meerderheid van de studies die het effect op pijnvrije loopafstand en/of –tijd rapporteren, vonden een significant effect in het voordeel van gesuperviseerde

oefentherapie. Dit geldt voor alle gerapporteerde meetmomenten (6 weken, 3, 6, 9, 12 en 18 maanden).

- **De gerapporteerde mortaliteit is globaal laag, maar de cijfers laten geen sterke conclusie toe.**

3.5 ANDERE UITKOMSTEN

3.5.1 COMPLIANCE

Veertien studies rapporteerden informatie over compliance met het oefenprogramma. Deze informatie werd zeer heterogeen gerapporteerd, met uiteenlopende definities van compliance.

Regensteiner et al. rapporteerden 100% compliance in zowel de interventiegroep als de controlegroep (alle 36 sessies afgewerkt)³⁹. Gardner et al. (2011) vonden dat 84,8% van de oefensessies gevolgd werden in de groep met gesuperviseerde oefentherapie versus 82,5% in de groep met een thuisgebaseerd oefenprogramma ($p=0,712$)³⁷. In een andere studie vonden Gardner et al. (2014) dat 81,7% van de oefensessies gevolgd werden in de groep met gesuperviseerde oefentherapie versus 80,6% in de groep met een thuisgebaseerd oefenprogramma ($p=0,181$)⁵. In een derde studie vonden Gardner et al. (2012) een compliance van 74% in de groep met gesuperviseerde oefentherapie (gemiddeld 53 van de 72 sessies)¹⁰. Stewart et al. vonden een compliance van 79,2% in de groep met gesuperviseerde oefentherapie (gemiddeld 19 van de 24 sessies)³⁵. Tew et al. rapporteerden een compliance van 97% met het oefenprogramma, zonder compliance te definiëren²¹. Patterson et al. rapporteerden een compliance van 88% met de gesuperviseerde oefentherapie; gemiddeld werden 2,6 sessies per week gevolgd (versus 3,8 per week in de groep met een thuisgebaseerd oefenprogramma, $p<0,001$)²⁶. Zwierska et al. rapporteerden 99% compliance voor de 94/104 patiënten die de studie vervolmaakten (volledige studiepopulatie), opnieuw zonder compliance te definiëren²⁴. Sanderson et al. vonden dat gemiddeld 16,6 van de 18 sessies (92%) gevolgd werden in de gesuperviseerde groep met looptraining versus 17 sessies (94%) in de gesuperviseerde groep met fietstraining⁴⁰.

In de studie van Treat-Jacobson et al. werkten 20 van de 33 geanalyseerde patiënten (61%) in de drie groepen met gesuperviseerde oefentherapie alle sessies af binnen de 14 weken, 12% werkten alle sessies af maar over een periode langer dan 14 weken, en 97% werkten minstens 75% van de sessies af². In de studie van Murphy et al. gingen 29 van de 41 patiënten (71%) van de interventiegroep naar minstens 70% van de sessies⁷.

Parmenter et al. vonden geen significant verschil in compliance tussen de drie groepen ($p=0,29$), hoewel de compliance in de controlegroep zelf-gerapporteerd was⁸. Tisi et al. vonden dat de eerste 3 maanden gemiddeld 6,3 wekelijkse oefensessies gevolgd werden buiten de gesuperviseerde oefentherapie, 5,6 de eerste 6 maanden en 4,9 gedurende de volledige 12 maanden follow-up²³. Cheetham et al. vonden dat meer dan dubbel zoveel patiënten in de groep met gesuperviseerde oefentherapie in vergelijking met de controlegroep meer dan drie maal per week oefenden³².

3.5.2 OPERATIEVE INTERVENTIES

Negen studies rapporteerden het aantal operatieve interventies tijdens of na het oefenprogramma^{5-7, 26, 33-37}. Op een totaal van 993 patiënten in alle behandelgroepen onderging 3,3% (N=33) een vasculaire ingreep: 18/514 (3,5%) in de gesuperviseerde groepen versus 15/479 (3,1%) in de controlegroepen.

Conclusies

- **Het percentage gevolgde sessies varieerde voor gesuperviseerde oefentherapie tussen 74% en 100% (mediaan 85%). Zeer verschillend van de controlegroepen lijkt dit niet te zijn, maar voor die groepen was de compliance zelfgerapporteerd. Compliance werd echter zeer heterogeen gerapporteerd, wat conclusies trekken moeilijk maakt.**
- **Het gerapporteerde aantal operatieve interventies is laag, maar de cijfers laten geen sterke conclusie toe.**

3.6 LOPENDE STUDIES

Drie potentieel relevante lopende studies warden gevonden. De NCT02341716 studie wil 165 patiënten met claudicatio intermittens includeren en randomiseren naar hospitaalgebaseerde gesuperviseerde oefentherapie, een thuisgebaseerd oefenprogramma of loopadvies. De verwachte einddatum is september 2017. De NCT01241747 studie lijkt iets minder relevant (potentieel verkeerde comparator), en wil 74 vrouwen met claudicatio intermittens randomiseren naar gesuperviseerde oefentherapie of lichte weerstandstraining zonder lopen. De verwachte einddatum is juni 2016. De NCT02538900 studie tenslotte wil 305 patiënten met perifeer vaatlijden (onduidelijk of het om claudicatio intermittens gaat) randomiseren naar een hoog- of laag-intensief oefenprogramma gedurende één jaar (waarvan de eerste vier weken gesuperviseerd zijn) of naar een controlegroep. De verwachte einddatum is juni 2021.

4 DISCUSSIE

4.1 EFFECTIVITEIT GESUPERVISEERDE OEFENTHERAPIE

4.1.1 MAXIMALE LOOPAFSTAND

A) ALGEMENE ANALYSE

Op basis van de meta-analyses kan er geconcludeerd worden dat er bewijs is van zeer lage (op 3 maanden), lage (op 6 en 9 maanden) en matige kwaliteit (op 12 maanden) dat gesuperviseerde oefentherapie leidt tot een significant en klinisch relevant langere maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies voor patiënten met claudicatio intermittens. Dit effect is vroeg zichtbaar, met significante effecten in de meeste studies op 6 weken en een significant en klinisch relevant gepoold effect op 3 maanden, dat zichtbaar blijft tot 12 maanden.

B) SUBGROEPANALYSES

In vergelijking met loopadvies alleen heeft gesuperviseerde oefentherapie een significant en klinisch relevant effect op de maximale loopafstand, maar in vergelijking met thuisgebaseerde oefenprogramma's is het effect niet significant (en ook niet klinisch relevant op 3 maanden), en de gevonden SMD's lijken iets lager te zijn dan in vergelijking met loopadvies alleen (weliswaar met overlappende 95%BI). Wat betreft de duur van de oefenprogramma's wordt vastgesteld dat langdurende programma's (i.e. duur >3 maanden) een significant en klinisch relevant effect hebben op de maximale loopafstand, maar dat kortdurende programma's (i.e. duur ≤3 maanden) geen klinisch relevant effect hebben op 3 maanden en geen significant effect op 12 maanden. De gevonden SMD's lijken hoger te zijn bij de langdurende programma's, maar de 95%BI overlappen op elk tijdstip. Gesuperviseerde oefentherapie leidt tot een significant langere maximale loopafstand in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies ongeacht het type oefeningen, behalve voor oefeningen anders dan lopen op 3 en 12 maanden. Enkel voor loopoefeningen op 3 maanden is het effect niet klinisch relevant. Het lijkt er op dat loopoefeningen een groter effect hebben op 12 maanden, terwijl andere oefeningen grotere effecten hebben op kortere termijn, maar opnieuw overlappen de 95%BI op alle tijdstippen. Wat betreft deze subgroepanalyses moet absoluut beklemtoond worden dat het slechts onrechtstreekse vergelijkingen betreft, en dat deze geen aanleiding kunnen geven tot harde conclusies of het ene kenmerk beter is dan het andere (bvb. langdurend versus kortdurend). Gezien subgroepen per definitie minder studies bevatten, kan het wijzigen van significantie of klinische relevantie ook een toevalsbevinding zijn.

C) SENSITIVITEITSANALYSES

Sensitiviteitsanalyses werden uitgevoerd om na te gaan of het effect wijzigde indien resultaten met betrekking tot de bestendinging van het effect (i.e. uitkomst gemeten op een

moment nadat het oefenprogramma afgelopen was) werden weggelaten. Hierbij werden studies waarbij het meetmoment viel na het beëindigen van de interventie uitgesloten uit de meta-analyse. De impact hiervan op het gepoolde effect was echter beperkt. Enkel op 12 maanden lijkt de effectschatting groter te worden, echter met grotere 95%BI door het lagere aantal studies (twee in plaats van zes). Ook hier geldt met andere woorden dat, omdat sensitiviteitsanalyses per definitie minder studies bevatten, het wijzigen van significantie of klinische relevantie een toevallsbevinding kan zijn, en ze dus enkel als hypothesegenererend kunnen beschouwd worden.

Op basis van de sensitiviteitsanalyses die uitgevoerd werden om na te gaan of het effect wijzigde indien studies met een groepsprogramma uit de analyse werden weggelaten kunnen geen conclusies getrokken worden, omdat slechts weinig studies hierover informatie rapporteerden.

D) ONTBREKENDE STUDIES

Een aantal studies konden niet opgenomen worden in de meta-analyses, en werden enkel beschrijvend weergegeven:

- Op 3 maanden betreft dit vier studies, waarvan er drie wel door Fokkenrood et al. werden gepoold ¹. Twee studies ^{32, 35} vergeleken met loopadvies en waren sterk positief, één studie ²⁶ vergeleek met een thuisgebaseerd oefenprogramma en was niet significant (analyse 1.2 van Fokkenrood). Deze drie studies zouden het gepoolde effect wellicht versterkt hebben, en dan vooral in vergelijking met loopadvies alleen.
- Op 6 maanden betreft dit vijf studies, waarvan er vier wel door Fokkenrood et al. werden gepoold ¹. Drie studies ^{32, 35, 36} vergeleken met loopadvies: één was sterk positief, één was eerder negatief (niet significant) en één was eerder positief (niet significant). Eén studie ²⁶ vergeleek met een thuisgebaseerd oefenprogramma en was sterk positief (analyse 1.3 van Fokkenrood). Toevoeging van deze studies zou het effect ten opzichte van thuisgebaseerde oefenprogramma's versterkt hebben, maar ten opzichte van loopadvies eerder wat afgezwakt.
- Op 9 en 12 maanden betreft dit één positieve studie ³² die het effect licht zou versterkt hebben (analyse 1.4 en 1.5 van Fokkenrood).

E) VERGELIJKING MET DE LITERATUUR

Deze resultaten voor maximale loopafstand worden grotendeels bevestigd door Fokkenrood et al. (een uitgebreide vergelijking wordt verderop gemaakt) ¹, maar evengoed door andere meta-analyses. Gommans et al. includeerden achtentwintig studies die één type van oefentherapie (thuisgebaseerde of gesuperviseerde oefentherapie) vergeleken met geen oefentherapie, loopadvies of een andere vorm van oefentherapie ¹⁵. Een significante toename van de maximale loopafstand op 3 en 6 maanden werd gevonden voor de groepen met loopadvies, thuisgebaseerde oefentherapie en gesuperviseerde oefentherapie, en het effect was significant groter voor gesuperviseerde oefentherapie in vergelijking met de andere interventies. De auteurs deden echter een meta-analyse voor elk type interventie apart, en vergeleken nadien de gepoolde effecten met elkaar. Deze methode is niet valide,

aangezien ze de randomisatie van elke individuele studie negeert. Fakhry et al. includeerden vijftientig studies die gesuperviseerde oefentherapie vergeleken met geen interventie of loopadvies¹⁴. Zes van deze studies werden ook in dit literatuuroverzicht geïnccludeerd. Ze rapporteerden voor maximale loopafstand een gewogen gemiddeld verschil van 180 meter (95%BI 130 tot 230 meter) in het voordeel van gesuperviseerde oefentherapie. Vemulapalli et al. includeerden vierentwintig RCT's die gesuperviseerde oefentherapie vergeleken met niet-gesuperviseerde oefentherapie en vonden een significant effect op maximale loopafstand op 6 maanden (SMD 0,77; 95%BI 0,36 tot 1,17) en 12 maanden (SMD 0,56; 95%BI 0,34 tot 0,77)⁴¹.

F) VERTALING NAAR DE PRAKTIJK

Om de effecten te kunnen poolen werden SMD's gebruikt, maar de gepoolde SMD's maken het moeilijk om in te schatten hoe klinisch relevant de effecten zijn. Om deze inschatting mogelijk te maken rekenden we de SMD's uit de meta-analyses om naar meters, door de SMD te vermenigvuldigen met een typische SD van de MWD in meters in een populatie met claudicatio (zie Cochrane handboek, hoofdstuk 12.6.4). We benaderden de typische SD van de MWD in meters door informatie uit de vijf trials die hierover rapporteerden voor alle groepen, voorafgaande aan de interventies, te gebruiken^{21, 23, 30, 31, 36}. Voor elke trial berekenden we het gewogen gemiddelde van de SD's van alle groepen. De mediane SD hiervan (237 meter; range: 207-274 meter) gebruikten we om de SMD's naar meters om te rekenen (Tabel 15). Op 3 maanden bedroeg het gemiddelde verschil 119 meter, met op 12 maanden nog steeds een gemiddeld verschil van 175 meter. Om dit in perspectief te zetten: in de vijf trials die we gebruikten om de typische SD van de MWD in meters te benaderen lag de mediane MWD van alle groepen voor aanvang van de interventies op 460 meter (range: 290-600 meter)^{21, 23, 30, 31, 36}. De omrekening van SMD naar meters moet echter steeds voorzichtig geïnterpreteerd worden, omdat deze sterk afhankelijk is van de gekozen SD (en dus van de aanname dat deze in de buurt ligt van de werkelijke SD in een typische claudicatio populatie). Dat de gewogen gemiddeldes van de SD's uit de vijf bruikbare trials redelijk bij elkaar in de buurt lagen (tussen de 207 en de 274 meter) maakt het waarschijnlijker dat 237 meter de SD van een typische claudicatiopopulatie benadert. Wanneer we de minimale en maximale SD uit deze vijf trials gebruiken om de SMD om te rekenen naar meters komen we uit op 104 respectievelijk 137 meter, wat ook redelijk bij elkaar in de buurt ligt. Fokkenrood komt na omrekening op een verschil van 180 meter na 3 maanden, zonder te beschrijven welke SD er werd gebruikt voor deze berekening¹. Terugrekening leert dat Fokkenrood een SD van 261 meter gebruikte om de SMD om te rekenen naar meters.

Tabel 15. Omrekening SMD's naar meters (95%BI).

| Comparator | 3 maanden | 6 maanden | 9 maanden | ≥12 maanden |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|------------------|-------------------|
| Algemene analyse | 119 (64 tot 173) | 145 (88 tot 201) | 130 (73 tot 187) | 175 (130 tot 218) |
| Subgroepanalyses: | | | | |
| Thuisgebaseerde oefentherapie | 109 (-0 tot 218) | 133 (-107 tot 372) | - | - |
| Advies | 123 (71 tot 175) | 147 (88 tot 206) | 130 (73 tot 187) | 175 (130 tot 218) |
| ≤3 maanden | 109 (33 tot 185) | 135 (12 tot 256) | - | 121 (-33 tot 273) |
| >3 maanden | 152 (102 tot 204) | 147 (73 tot 218) | 130 (73 tot 187) | 180 (133 tot 228) |
| Enkel lopen | 111 (40 tot 182) | 140 (38 tot 239) | - | 201 (119 tot 282) |
| Lopen + andere oefeningen | 251 (24 tot 481) | 133 (76 tot 187) | 130 (73 tot 187) | 168 (111 tot 225) |
| Enkel andere oefeningen | 182 (-5 tot 367) | 194 (50 tot 337) | - | 121 (-33 tot 273) |

4.1.2 KWALITEIT VAN LEVEN

Wat betreft de kwaliteit van leven kan er geconcludeerd worden dat er bewijs is van zeer lage tot matige kwaliteit dat gesuperviseerde oefentherapie geen effect heeft in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies voor patiënten met claudicatio intermittens, met uitzondering van de SF-36 dimensies 'fysiek functioneren', 'rolfunctioneren fysiek', 'lichamelijke pijn' en 'sociaal functioneren' op 12 maanden, en instrumenten andere dan SF-36 op 9 en 12 maanden (maar deze effecten zijn niet klinisch relevant). De uitgevoerde sensitiviteitsanalyses beïnvloeden deze algemene conclusie niet, hoewel er hier en daar een impact is op de significantie en de richting van het effect.

Net als voor maximale loopafstand konden een aantal studies om diverse redenen niet opgenomen worden in de meta-analyses, en werden ze enkel beschrijvend weergegeven. Het effect hiervan is echter moeilijker in te schatten, gezien sommige studies ook een selectieve reporting bias vertoonden (niet rapporteren van resultaten voor sommige SF-36 dimensies of sommige meetmomenten). Zo rapporteerden Nicolai et al. geen resultaten voor SF-36 op 3 en 6 maanden³⁴. In Fokkenrood et al. werden deze resultaten wel toegevoegd (wellicht na contact met de auteurs)¹, wat de verschillen met onze resultaten ook verklaart.

Ook deze resultaten komen grotendeels overeen met de bevindingen van Fokkenrood et al., die geen effect vonden op levenskwaliteit¹. Ook Vemulapalli et al. vonden op basis van een meta-analyse geen effect van gesuperviseerde oefentherapie op kwaliteit van leven⁴¹.

4.1.3 OVERIGE UITKOMSTEN

Het effect op pijnvrije loopafstand werd narratief weergegeven, maar ook daar lijken de resultaten van Fokkenrood et al. bevestigd te worden¹, met overwegend positieve resultaten op alle meetmomenten.

Voor mortaliteit en operatieve interventies is het moeilijker conclusies te trekken, gezien deze niet systematisch werden gerapporteerd (in geen enkele studie als uitkomst vooropgesteld) en gezien de follow-up sterk verschilde over de studies heen. In ieder geval lijkt er geen belangrijk verschil te zijn tussen de mortaliteit of het aantal operatieve interventies in de gesuperviseerde versus controlegroepen, en was er ook geen enkel overlijden gerelateerd aan de interventie.

Compliance werd zeer heterogeen gerapporteerd, wat conclusies trekken eveneens moeilijk maakt. Waar het percentage gevolgde sessies gerapporteerd werd (of te berekenen was) varieerde dit voor de gesuperviseerde groepen tussen 74% en 100% (mediaan 85%). Zeer verschillend van de controlegroepen lijkt dit niet te zijn, maar voor die groepen was de compliance zelfgerapporteerd.

4.2 VERGELIJKING MET FOKKENROOD ET AL.

In Tabel 16 wordt een vergelijking gemaakt tussen de resultaten van deze meta-analyse en die van Fokkenrood et al.¹ Voor de algemene analyses voor maximale loopafstand verschillen de conclusies slechts in beperkte mate, waarbij het effect op 6 maanden berekend door Fokkenrood et al. niet klinisch relevant is. Voor de subgroepanalyses voor

maximale loopafstand zijn onze meta-analyses minder positief voor de vergelijking met thuisgebaseerde oefenprogramma's, terwijl Fokkenrood et al. een niet klinisch relevant effect bekomen voor de vergelijking met loopadvies op 6 maanden.

Tabel 16. Vergelijking uitkomsten Fokkenrood et al. en huidige analyse: SMD (95%BI).

| Uitkomst | 3 maanden | 6 maanden | 9 maanden | ≥12 maanden |
|---|------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|
| Maximale loopafstand | | | | |
| Algemene analyse: | | | | |
| Fokkenrood | 0,69 (0,51 tot 0,86) | 0,48 (0,32 tot 0,64) | 0,60 (0,36 tot 0,85) | 0,61 (0,37 tot 0,84) |
| Huidige analyse | 0,50 (0,27 tot 0,73) | 0,61 (0,37 tot 0,85) | 0,55 (0,31 tot 0,79) | 0,74 (0,55 tot 0,92) |
| Subgroep thuisgebaseerd: | | | | |
| Fokkenrood | 0,50 (0,17 tot 0,83) | 0,68 (0,20 tot 1,16) | - | - |
| Huidige analyse | 0,46 (-0,00 tot 0,92) | 0,56 (-0,45 tot 1,57) | | |
| Subgroep loopadvies: | | | | |
| Fokkenrood | 0,76 (0,56 tot 0,96) | 0,46 (0,29 tot 0,63) | - | - |
| Huidige analyse | 0,52 (0,30 tot 0,74) | 0,62 (0,37 tot 0,87) | | |
| SF-36 Fysiek functioneren | | | | |
| Fokkenrood | 0,06 (-0,16 tot 0,27) | 0,24 (-0,01 tot 0,48) | | |
| Huidige analyse | -0,02 (-0,30 tot 0,25) | 0,12 (-0,28 tot 0,55) | - | 0,32 (0,11 tot 0,54) |
| SF-36 Rolfunctioneren fysiek | | | | |
| Fokkenrood | -0,02 (-0,28 tot 0,23) | 0,10 (-0,14 tot 0,35) | | |
| Huidige analyse | 0,13 (-0,24 tot 0,49) | -0,02 (-1,09 tot 1,06) | - | 0,23 (0,02 tot 0,45) |
| SF-36 Lichamelijke pijn | | | | |
| Fokkenrood | 0,18 (-0,07 tot 0,43) | 0,25 (0,00 tot 0,49) | | |
| Huidige analyse | 0,17 (-0,19 tot 0,54) | 0,03 (-0,37 tot 0,43) | - | 0,42 (0,20 tot 0,64) |
| SF-36 Ervaren gezondheid | | | | |
| Fokkenrood | 0,30 (0,05 tot 0,55) | 0,10 (-0,15 tot 0,34) | | |
| Huidige analyse | 0,05 (-0,31 tot 0,42) | -0,08 (-0,48 tot 0,32) | - | 0,02 (-0,30 tot 0,35) |
| SF-36 Vitaliteit | | | | |
| Fokkenrood | 0,05 (-0,20 tot 0,31) | 0,18 (-0,07 tot 0,43) | | |
| Huidige analyse | 0,51 (-0,39 tot 1,41) | 0,11 (-0,29 tot 0,51) | - | 0,15 (-0,06 tot 0,37) |
| SF-36 Sociaal functioneren | | | | |
| Fokkenrood | 0,17 (-0,08 tot 0,41) | 0,08 (-0,17 tot 0,33) | | |
| Huidige analyse | 0,19 (-0,17 tot 0,56) | 0,10 (-0,57 tot 0,78) | - | 0,24 (0,02 tot 0,45) |
| SF-36 Rolfunctioneren emotioneel | | | | |
| Fokkenrood | 0,18 (-0,07 tot 0,42) | -0,04 (-0,29 tot 0,21) | | |
| Huidige analyse | -0,03 (-0,39 tot 0,34) | -0,16 (-0,61 tot 0,29) | - | 0,01 (-0,38 tot 0,41) |
| SF-36 Geestelijke gezondheid | | | | |
| Fokkenrood | 0,18 (-0,07 tot 0,43) | 0,13 (-0,12 tot 0,38) | | |
| Huidige analyse | 0,07 (-0,32 tot 0,46) | -0,11 (-0,55 tot 0,33) | - | 0,02 (-0,20 tot 0,23) |

Voor kwaliteit van leven verschillen de conclusies ook slechts in beperkte mate, waarbij Fokkenrood et al. – in tegenstelling tot deze meta-analyse – een significant effect vond op de SF-36 dimensies 'ervaren gezondheid' op 3 maanden en 'lichamelijke pijn' op 6 maanden. Deze verschillen zijn te verklaren door de toevoeging van de resultaten van Nicolai et al.³⁴.

De verschillen met Fokkenrood et al. zijn te verklaren door een aantal factoren:

- De totale *evidence base* voor deze meta-analyse bestond uit drieëntwintig studies, in vergelijking met de veertien studies in Fokkenrood et al. Dit is enerzijds te verklaren door het feit dat onze review recentere studies oppikte⁵⁻⁹, maar anderzijds ook door verschillen in de in- en exclusiecriteria. Fokkenrood et al. includeerden enkel studies over oefentherapie van minstens 6 weken en met minstens 50% looptraining of training van de onderste ledematen. Deze restricties werden voor dit rapport niet gemaakt, gezien dit van de *a priori* veronderstelling uitgaat dat kortere programma's en anders samengestelde programma's niet werken.
- De berekening van de SMD door Fokkenrood et al. was anders dan onze berekening en leidde ertoe dat de resultaten van elke patiënt drie maal in elke analyse werden

ingebracht: (gemiddelde arm A/gemiddelde arm A + arm B) werd vergeleken met (gemiddelde arm B/gemiddelde arm A + arm B). Bijkomende uitleg over het waarom van deze methode werd niet ontvangen.

- In tegenstelling tot Fokkenrood et al. gebruikten wij een *random effects* model, omdat we heterogeniteit verwachtten door de verschillen in populaties, gesuperviseerde oefentherapie en controlebehandelingen. In een *random effects* model wegen kleinere en grotere studies even zwaar, terwijl in een *fixed effect* model de grotere studies het zwaarst wegen.
- Alle patiënten die aan de start van de studie werden gerandomiseerd, werden in onze analyses betrokken. Ontbrekende data voor meetpunten werden niet geïmputeerd, omdat hiervoor onvoldoende methodologische onderbouwing bestaat en hiervoor bijkomende informatie moest worden opgevraagd bij de auteurs. Fokkenrood et al. includeerden in de noemer enkel de patiënten waarvoor resultaten gerapporteerd werden. De full case analysis, waarbij het totale aantal patiënten wordt gebruikt op elk meetmoment, kan leiden tot een nauwer betrouwbaarheidsinterval dan wanneer op elk meetmoment het aantal patiënten wordt gebruikt waarvoor data op dat moment beschikbaar zijn. Het effect hiervan is echter zeer klein.
- Fokkenrood et al. contacteerden de oorspronkelijke auteurs om ontbrekende gegevens op te vragen. Dit was binnen het tijdsbestek van deze meta-analyse niet mogelijk. Hierdoor konden een aantal studies niet geïnccludeerd worden in onze meta-analyses die wel in de meta-analyse van Fokkenrood et al. werden opgenomen (bvb. Cheetham 2004, Stewart 2008, Patterson 1997), of dienden bijkomende analyses te gebeuren om inclusie in de meta-analyse mogelijk te maken (berekening standaarddeviaties uit gerapporteerde p-waarden: Treat-Jacobson 2009; berekening gemiddelden en standaarddeviaties uit gerapporteerde mediaan en interkwartielafstand: Kakkos 2005, Nicolai 2010, Schlager 2012, Tisi 1997). Een sensitiviteitsanalyse, waarbij studies die alleen de mediaan met interkwartielafstand rapporteerden werden weggelaten, leidde niet tot andere conclusies (met uitzondering van effect op maximale loopafstand op 3 maanden dat niet klinisch relevant werd).

Los van de resultaten zijn er ook opvallende verschillen in de kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde studies, vooral wat betreft de bias door uitval. Fokkenrood et al. waren wat dit betreft veel toleranter. Tien van de veertien studies in de Cochrane review kregen van ons een hoog risico op bias door patiëntenuitval, en de mediane uitval in die tien studies bedroeg eveneens 21%.

4.3 BIAS EN HETEROGENITEIT VAN GEÏNCLUDEERDE STUDIES

Geen enkele van de drieëntwintig geïnccludeerde studies was vrij van bias. Vooreerst betreft het hoofdzakelijk kleine studies met 7 tot 109 patiënten gerandomiseerd per groep en een mediaan van slechts 24 en 25 patiënten in de gesuperviseerde respectievelijk niet-gesuperviseerde groep. Bovendien was er in alle studies de onvermijdelijke afwezigheid van blinding van patiënten en behandelaars, wat tot een hoog risico op vertekening van het effect leidt ten voordele van gesuperviseerde oefentherapie. In veertien studies leidde de

hoge patiëntenuitval tot een extra risico op vertekening van de resultaten. In al deze studies was de proportie van uitvallers relatief hoog (mediaan 21%) en werden de uitvallers geëxcludeerd van de analyses. De redenen voor uitval waren divers, van patiënten die de toegewezen interventie niet ondergingen, tot sterfte, medische redenen (inclusief verergering van de claudicatio), bijwerkingen van de behandeling, loopbandtests die te laat werden afgenomen, desinteresse in de studie, geen tijd meer om aan de studie mee te doen, loss to follow-up, etc.

Een bias die minder zichtbaar is, treedt wellicht op door het feit dat in de meerderheid van de studies de interventie op een loopband plaatsvindt. De gesuperviseerde groep heeft hierdoor een (trainings)voordeel ten opzichte van de niet-gesuperviseerde groep, waardoor een hoog risico op vertekening van het effect ontstaat ten voordele van de gesuperviseerde oefentherapie. De gevonden positieve effecten in studies met interventies van zeer korte duur (4-6 weken) kunnen mogelijk hierdoor verklaard worden^{23, 30, 40}.

Voor de meeste uitkomsten werd geen ernstige statistische heterogeniteit gevonden. De I^2 kan bij meta-analyses met een groot aantal studies vals-positief zijn, en omgekeerd bij meta-analyses met een laag aantal studies vals negatief. Om die reden wordt het beoordelen van heterogeniteit op basis van de I^2 alleen afgeraden in het Cochrane handboek. Conform de methode van GRADE hebben we heterogeniteit beoordeeld op basis van een combinatie van factoren, zijnde de I^2 , de betrouwbaarheidsintervallen en de ligging van de puntschatting ten opzichte van de lijn van geen effect. Klinische heterogeniteit kan mogelijk aan de basis liggen van de statistische heterogeniteit die werd vastgesteld bij sommige subgroepanalyses voor de maximale loopafstand. Het loopadvies in de controlegroepen werd op een variabele manier omschreven, waarbij sommige studies zeer gedetailleerd loopadvies gaven. Ook werden verschillen vastgesteld in de basiskarakteristieken van de geïncludeerde patiënten, waarbij sommige studies minder zieke patiënten includeerden (bvb. Nicolai 2010, Savage 2001, Tew 2009).

4.4 KENMERKEN TRIALS MET KLINISCH RELEVANTE EFFECTEN

In een eerder rapport beschreef ME-TA reeds de kenmerken van gesuperviseerde oefentherapie in de trials met een significant (ten opzichte van de controlegroep) en klinisch relevant effect op minstens één van de uitkomstmaten. Voor loopafstand werd een verdubbeling ten opzichte van baseline in de interventiegroep als klinisch relevant gedefinieerd, voor kwaliteit van leven een *effect size* van 0,5. Op basis van deze criteria bleken tien studies een klinisch relevant effect aan te tonen op minstens één van de gekozen uitkomstmaten^{7, 10, 22, 26, 30-32, 34, 35, 39}. Alle tien studies vonden in de interventiegroep een klinisch relevant effect op de loopafstand en/of looptijd. Van de drieëntwintig studies rapporteerden er vijf een significant effect op de levenskwaliteit^{5, 7, 32, 34, 36}, maar in slechts één studie was dit effect ook klinisch relevant^{34, 42}.

De meeste van deze tien studies gebruikten looptraining (meestal met een loopband) met intermitterend lopen tot submaximale pijn. De trainingsfrequentie bedroeg meestal 3x per week, waarbij een trainingssessie minstens 30 minuten duurde. In de meeste studies werd de trainingsintensiteit progressief opgebouwd. Met één uitzondering duurde een trainingsprogramma minstens 3 maanden. Over het type supervisie of vervolgprogramma kunnen moeilijker conclusies getrokken worden.

Het is echter niet uitgesloten dat er bijvoorbeeld een dosis-respons gradiënt bestaat, en dat een duur van 3 maanden een minimum is, terwijl een duur van 6 of 12 maanden misschien ideaal is. Hetzelfde kan gezegd worden over de trainingsfrequentie of de duur van de trainingssessies. Verder kan een analyse van de ‘negatieve’ studies (en dit in vergelijking met de positieve studies) eveneens zinvol zijn om na te gaan wat niet of onvoldoende werkt.

Andere reviews probeerden eveneens na te gaan wat de ideale kenmerken zijn van een gesuperviseerde oefentherapie. Zo concludeerden Gardner et al. op basis van een meta-analyse van éérentwintig studies dat een optimaal oefenprogramma de volgende kenmerken heeft⁴³: intermitterend lopen tot submaximale pijn gedurende minstens 6 maanden. Ook met trainingssessies van minstens 30 minuten aan een frequentie van minstens 3x per week werden de grootste verbeteringen gezien. Aan deze kenmerken blijken in ieder geval de meeste studies te voldoen die door ons werden geïncludeerd. Fakhry et al. deden een multivariabele meta-regressie analyse van vijftwintig studies, maar geen enkele van de trainingscomponenten bleek een onafhankelijke voorspellende factor te zijn voor de loopafstand¹⁴.

4.5 RESULTATEN CRUCIALE UITKOMSTEN IN NEDERLANDSE STUDIES

Twee studies werden uitgevoerd in Nederland. Nicolai et al. randomiseerden 304 patiënten met perifeer arterieel lijden van de onderste ledematen (Fontaine II) naar gesuperviseerde oefentherapie gedurende 12 maanden (looptraining met verbetering van looppatroon en krachttraining), dezelfde gesuperviseerde oefentherapie maar met feedback (accelerometer) of mondeling en geschreven loopadvies³⁴. De studie werd uitgevoerd tussen december 2005 en mei 2008. De twee gesuperviseerde groepen werden samen geanalyseerd. De studie heeft een hoog risico op bias door de hoge patiëntenuitval (17%) en afwezige *intention-to-treat* analyse. Voor maximale loopafstand werden medianen gerapporteerd. Zowel de loopadviesgroep (van 260 tot 400 meter) als de gesuperviseerde groepen (van 260 tot 600 meter) toonden een significante toename van de maximale loopafstand na 12 maanden ten opzichte van baseline. De toename was echter significant groter in de gesuperviseerde groepen (verschil 240 meter, 95%BI 152 tot 366 meter). Voor kwaliteit van leven gemeten met SF-36³⁴ en EQ-5D⁴² werden gemiddelden gerapporteerd. Na 12 maanden werd een significant verschil gevonden voor de SF-36 dimensies ‘fysiek functioneren’ (65,1 versus 59,0, $p=0,004$) en ‘lichamelijke pijn’ (64,8 versus 55,8, $p=0,002$), maar niet voor de andere dimensies. Op de EQ-5D werd een significant verschil gevonden na 9 maanden (0,73 versus 0,68, $p=0,03$) en 12 maanden (0,74 versus 0,66, $p=0,03$). Globaal komen al deze resultaten sterk overeen met de gepoolde resultaten, gezien het grote gewicht van deze studie in de meta-analyses waarin ze werd opgenomen.

Zwierska et al. randomiseerden 104 patiënten met stabiele claudicatio intermittens naar gesuperviseerde beentraining, gesuperviseerde armtraining of levensstijladvies (inclusief beweegadvies)²⁴. De studie werd gepubliceerd in 2005, maar het is onduidelijk in welke periode ze werd uitgevoerd. De studie heeft een onduidelijk risico op bias door de afwezigheid van informatie over de randomisatiemethode, *allocation concealment*, en blinding van de beoordelaars. Voor maximale loopafstand werd enkel een figuur gerapporteerd, en werd een significant effect gevonden voor beide gesuperviseerde groepen

ten opzichte van de loopadviesgroep. Het effect op kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd.

4.6 BEPERKINGEN VAN HET RAPPORT

Enkele kanttekeningen zijn bij dit overzicht op hun plaats:

- Zo blijft een systematisch literatuuroverzicht nog steeds geen garantie dat al het (beschikbare) bewijsmateriaal gevonden werd. De gehanteerde taalrestrictie zorgde wellicht voor een beperkte bias, net als de beperking tot studies die in full-text gepubliceerd werden. Dit laatste is echter een vereiste om een correcte data-extractie en evaluatie te kunnen doen van de methodologische kwaliteit.
- Contact met de auteurs van de geïnccludeerde studies was binnen het tijdsbestek van deze opdracht niet mogelijk, hetgeen leidde tot beperkte onvolledigheden in de meta-analyse.

5 CONCLUSIES

Het effect van gesuperviseerde oefentherapie werd vergeleken met dat van niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies in 23 gerandomiseerde studies.

Wat betreft de eerste onderzoeksvraag over de effectiviteit kan geconcludeerd worden dat gesuperviseerde oefentherapie in vergelijking met niet-gesuperviseerde oefenprogramma's of loopadvies een significant effect heeft op de maximale loopafstand bij patiënten met claudicatio intermittens op 3, 6, 9 en 12 maanden. Dit gepoolde effect is klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid op 3, 6 en 9 maanden. Het vertrouwen in het gevonden effect op de maximale loopafstand is zeer laag op 3 maanden, laag op 6 en 9 maanden, en matig op 12 maanden. Uitgedrukt in meters bedraagt het effectverschil op 3 maanden 119 meter en op 12 maanden 175 meter. Het verschil in de maximale loopafstand gaat echter niet gepaard met een verschil in kwaliteit van leven tussen de groepen, met uitzondering van de SF-36 dimensies 'fysiek functioneren', 'rolfunctioneren fysiek', 'lichamelijke pijn' en 'sociaal functioneren' op 12 maanden, en instrumenten andere dan SF-36 op 9 en 12 maanden (maar deze effecten zijn niet klinisch relevant). Het vertrouwen in het gevonden effectverschil op kwaliteit van leven is zeer laag tot matig al naargelang het meetmoment en de dimensie.

Wat betreft de tweede onderzoeksvraag of gesuperviseerde oefentherapie langer dan 3 maanden effectiever is dan gesuperviseerde oefentherapie korter dan 3 maanden tonen subgroepanalyses dat langdurende gesuperviseerde oefentherapie (i.e. duur >3 maanden) een significant en klinisch relevant effect heeft op de maximale loopafstand, maar dat voor kortdurende gesuperviseerde oefentherapie (i.e. duur ≤3 maanden) het effectverschil niet klinisch relevant is op 3 maanden en niet significant op 12 maanden. Op 6 maanden is het effectverschil van kortdurende gesuperviseerde oefentherapie wel significant en klinisch relevant. De gevonden effecten lijken hoger te zijn bij de langdurende programma's, maar de

95%BI overlappen op elk tijdstip. Subgroepanalyses zijn slechts onrechtstreekse vergelijkingen, en kunnen geen aanleiding geven tot harde conclusies of langdurende gesuperviseerde oefentherapie beter is dan kortdurende.

Wat betreft de overige uitkomsten kan het volgende geconcludeerd worden:

- De meerderheid van de studies die het effect op pijnvrije loopafstand en/of –tijd rapporteren, vonden een significant effect in het voordeel van gesuperviseerde oefentherapie. Dit geldt voor alle gerapporteerde meetmomenten (6 weken, 3, 6, 9, 12 en 18 maanden).
- De gerapporteerde mortaliteit is laag, maar de cijfers laten geen sterke conclusie toe.
- Het percentage gevolgde sessies varieerde voor gesuperviseerde oefentherapie tussen 74% en 100% (mediaan 85%). Zeer verschillend van de controlegroepen lijkt dit niet te zijn, maar voor die groepen was de compliance zelfgerapporteerd. Compliance werd echter zeer heterogeen gerapporteerd, wat conclusies trekken moeilijk maakt.
- Het gerapporteerde aantal operatieve interventies is laag, maar de cijfers laten geen sterke conclusie toe.

Geen enkele van de geïncludeerde studies had een laag risico op bias.

Globaal genomen worden de gepoolde resultaten bevestigd door twee Nederlandse studies, en bij uitstek door de studie van Nicolai et al., die ook de grootste studie in deze meta-analyse is.

6 APPENDICES

APPENDIX 1. ZOEKSTRATEGIEËN

MEDLINE & PREMEDLINE (OVID)

- 1 exp peripheral arterial disease/ or peripheral vascular diseases/ (14335)
- 2 Intermittent claudication/ (7255)
- 3 (Pvd or pvod or paod or poad).ti,ab,hw. (2390)
- 4 (Claudication or claudicant*).ti,ab,hw. (11133)
- 5 Peripheral vascular disease.ti,ab,hw. (6988)
- 6 Peripheral arter* disease.ti,ab,hw. (8861)
- 7 Peripheral arter* occlusive disease.ti,ab,hw. (1634)
- 8 Critical limb isch?emia.ti,ab. (2251)
- 9 Fontaine stage.ti,ab. (270)
- 10 or/1-9 (34712)
- 11 Arterial Occlusive Diseases/ (25345)
- 12 Femoral Artery/ (25479)
- 13 Popliteal Artery/ (8414)
- 14 aortoiliac.mp. (2331)
- 15 aorto-iliac.mp. (1251)
- 16 femoropopliteal.mp. (2654)
- 17 femoro-popliteal.mp. (924)
- 18 infrageniculate.mp. (103)
- 19 infra-geniculate.mp. (1)
- 20 or/12-19 (32588)
- 21 11 and 20 (5649)
- 22 10 or 21 (38720)
- 23 exp Exercise/ (131000)
- 24 Physical Exertion/ (53952)
- 25 exp Sports/ (138052)
- 26 exp Exercise Movement Techniques/ (5937)
- 27 exp Locomotion/ (157611)
- 28 Leisure Activities/ (6869)
- 29 Fitness Centers/ (365)
- 30 (physical adj3 (exertion or endurance or therap* or conditioning or activit* or fitness)).mp. (190770)
- 31 exercis*.mp. (260034)
- 32 (fitness adj3 (intervention* or protocol* or program* or therap* or activit* or regim* or centre* or center*)).mp. (3291)
- 33 activit*.mp. (2412516)
- 34 (walk* or run* or treadmill or aerobic or swim* or danc*).mp. (299778)
- 35 kinesiotherap*.mp. (116)
- 36 ((endurance or aerobic or cardio*) adj3 (fitness or train* or intervention* or protoco* or program* or therap* or activit* or regim*)).mp. (37345)
- 37 train*.mp. (350695)
- 38 or/23-37 (3238417)
- 39 randomized controlled trial.pt. (410772)
- 40 controlled clinical trial.pt. (91620)
- 41 randomized.ab. (303022)
- 42 placebo.ab. (157349)

- 43 clinical trials as topic.sh. (178622)
 44 randomly.ab. (214614)
 45 trial.ti. (133978)
 46 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 (934932)
 47 exp animals/ not humans.sh. (4115201)
 48 46 not 47 (857602)
 49 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (2189261)
 50 48 or 49 (2914981)
 51 22 and 38 and 50 (2184)
 52 limit 51 to yr="2012 -Current" (361)

EMBASE

| | Query | Resultaat |
|-----|---|-----------|
| #16 | #15 AND AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2012-2015]/py | 216 |
| #15 | #4 AND #14 | 16639 |
| #14 | #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 | 3939497 |
| #13 | train*:ab,ti | 465049 |
| #12 | ((endurance OR aerobic OR cardio*) NEAR/3 (fitness OR train* OR intervention* OR protoco* OR program* OR therap* OR activit* OR regim*)):ab,ti | 55162 |
| #11 | kinesiotherap*:ab,ti | 334 |
| #10 | walk*:ab,ti OR run*:ab,ti OR treadmill:ab,ti OR aerobic:ab,ti OR swim*:ab,ti OR danc*:ab,ti | 398715 |
| #9 | activit*:ab,ti | 2863836 |
| #8 | (fitness NEAR/3 (intervention* OR protocol* OR program* OR therap* OR activit* OR regim* OR centre* OR center*)):ab,ti | 4199 |
| #7 | exercis*:ab,ti | 279143 |
| #6 | (physical NEAR/3 (exertion OR endurance OR therap* OR conditioning OR activit* OR fitness)):ab,ti | 126027 |
| #5 | 'exercise'/exp OR 'sport'/exp OR 'kinesiotherapy'/exp OR 'locomotion'/exp OR 'leisure'/exp OR 'health center'/exp | 512349 |
| #4 | #1 OR #2 OR #3 | 133333 |
| #3 | claudication:ab,ti OR claudicant*:ab,ti | 11016 |
| #2 | pvd:ab,ti OR pvod:ab,ti OR paod:ab,ti OR poad:ab,ti | 3931 |
| #1 | 'peripheral occlusive artery disease'/de OR 'artery reocclusion'/exp OR 'iliac artery obstruction'/exp OR 'in-stent restenosis'/exp OR 'claudication'/exp OR 'peripheral vascular disease'/de OR 'artery disease'/de OR 'arterial insufficiency'/exp OR 'arteriosclerosis'/de OR 'artery calcification'/de OR 'artery lesion'/exp OR 'artery thrombosis'/de | 129588 |

COCHRANE LIBRARY

- #1 MeSH descriptor peripheral vascular diseases explode all trees
 #2 MeSH descriptor intermittent claudication explode all trees
 #3 (Pvd or pvod or paod or poad or claudication or claudicant*):ti,ab,kw
 #4 Peripheral next vascular next disease:ti,ab,kw
 #5 Peripheral next arter* next disease:ti,ab,kw
 #6 Peripheral next arter* next occlusive next disease:ti,ab,kw
 #7 "Critical limb ischaemia":ti,ab,kw
 #8 "Critical limb ischemia":ti,ab,kw
 #9 Fontaine stage:ti,ab,kw

- #10 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9)
 #11 MeSH descriptor: [Exercise] 1 tree(s) exploded
 #12 MeSH descriptor: [Physical Exertion] this term only
 #13 MeSH descriptor: [Sports] 1 tree(s) exploded
 #14 MeSH descriptor: [Exercise Movement Techniques] 1 tree(s) exploded
 #15 MeSH descriptor: [Locomotion] 1 tree(s) exploded
 #16 MeSH descriptor: [Leisure Activities] this term only
 #17 MeSH descriptor: [Fitness Centers] this term only
 #18 (physical and (exertion or endurance or therap* or conditioning or activit* or fitness)):ti,ab
 #19 exercis*:ti,ab
 #20 (fitness and (intervention* or protocol* or program* or therap* or activit* or regim* or centre* or center*)):ti,ab
 #21 activit*:ti,ab
 #22 (walk* or run* or treadmill or aerobic or swim* or danc*):ti,ab
 #23 kinesiotherap*:ti,ab
 #85 ((endurance or aerobic or cardio*) and (fitness or train* or intervention* or protoco* or program* or therap* or activit* or regim*)):ti,ab
 #25 train*:ti,ab
 #26 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #85 or #25
 #27 #10 and #26

APPENDIX 2. LIJST MET GEËXCLUDEERDE STUDIES

ZOEKTOCHT 1 JULI 2015

UPDATE ZOEKTOCHT FOKKENROOD

| Referentie | Reden(en) voor exclusie |
|--|---|
| Askew CD, Parmenter B, Leicht AS, Walker PJ, Golledge J. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise prescription for patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication. <i>J Sci Med Sport</i> . 2014;17(6):623-9. | Geen systematische review |
| Beckitt TA, Day J, Morgan M, Lamont PM. Calf muscle oxygen saturation and the effects of supervised exercise training for intermittent claudication. <i>Journal of vascular surgery</i> . 2012;56(2):470-5. | Geen RCT |
| Beckitt TA, Day J, Morgan M, Lamont PM. Skeletal muscle adaptation in response to supervised exercise training for intermittent claudication. <i>European journal of vascular and endovascular surgery</i> . 2012;44(3):313-7. | Geen RCT |
| Bo E, Hisdal J, Cvancarova M, Strandén E, Jørgensen JJ, Sandbaek G, et al. Twelve-months follow-up of supervised exercise after percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication: a randomised clinical trial. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2013;10(11):5998-6014. | Oefentherapie na PTA |
| Collins EG, O'Connell S, McBurney C, Jelinek C, Butler J, Reda D, et al. Comparison of walking with poles and traditional walking for peripheral arterial disease rehabilitation. <i>J Mol Signal</i> . 2012;32(4):210-8. | Beide groepen gesuperviseerd |
| Crowther R.G, Leicht A.S, Spinks W.L, Sangla K, Quigley F, Golledge J. Effects of a 6-month exercise program pilot study on walking economy, peak physiological characteristics, and walking performance in patients with peripheral arterial disease. <i>Vasc. Health Risk Manage</i> . 2012;8(1):225-32. | Onduidelijk of controlegroep ongesuperviseerd oefentherapie was |
| Cucato GG, Chehuen MdR, Costa LAR, Ritti-Dias RM, Wolosker N, Saxton JM, et al. Exercise prescription using the heart of claudication pain onset in patients with intermittent claudication. <i>Clinics</i> . 2013;68(7):974-8. | Onduidelijk of groepen gesuperviseerd waren |
| Delaney C.L, Miller M.D, Chataway T.K, Spark J.I. A randomised controlled trial of supervised exercise regimens and their impact on | Beide groepen gesuperviseerd |

| Referentie | Reden(en) voor exclusie |
|---|---|
| walking performance, skeletal muscle mass and Calpain activity in patients with intermittent claudication. <i>Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.</i> 2014;47(3):304-10. | |
| Fakhry F, Rouwet EV, den Hoed PT, Hunink MGM, Spronk S. Long-term clinical effectiveness of supervised exercise therapy versus endovascular revascularization for intermittent claudication from a randomized clinical trial. <i>Br J Surg.</i> 2013;100(9):1164-71. | Verkeerde controleinterventie |
| Fakhry F, Rouwet EV, Hoed PT, Hunink MGM, Spronk S. Long-term clinical effectiveness of supervised exercise therapy versus endovascular revascularization for intermittent claudication: Results from a randomized controlled trial. <i>Circulation.</i> 2012;126(21 SUPPL. 1). | Abstract |
| Gommans LNM, Fokkenrood HJP, van Dalen HCW, Scheltinga MRM, Teijink JAW, Peters RJG. Safety of supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. <i>J Vasc Surg.</i> 2015;61(2):512-8.e2. | Geen vergelijking tussen gesuperviseerde en ongesuperviseerde oefentherapie |
| Kao K, Choi S, Etnyre G, Fighi SF, Kunkel CF, Ornelas CC. Comparison of Calf Exercise and Treadmill Training in Peripheral Arterial Disease. <i>Pm&R.</i> 2012;4(10):S346. | Poster |
| Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2014(7). | Geen vergelijking tussen gesuperviseerde en ongesuperviseerde oefentherapie |
| Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJP, Hunink MGM, Teijink JAW, Spronk S. Modes of exercise training for intermittent claudication. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2014(7). | Geen vergelijking tussen gesuperviseerde en ongesuperviseerde oefentherapie |
| Leicht A, Crowther R, Golledge J. Influence of regular exercise on body fat and eating patterns of patients with intermittent claudication. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2015;16(5):11339-54. | Geen RCT |
| Malgor RD, Alaladab F, Elraiyah TA, Rizvi AZ, Lane MA, Prokop LJ, et al. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. <i>J Vasc Surg.</i> 2015;61(3 Suppl):54S-73S. | Refereert naar Fokkenrood 2013 |
| Mays RJ, Casserly I, Rogers R, Main D, Hiatt W, Kohrt W, et al. Community-based walking exercise for patients with peripheral artery disease: A pilot study moderated. <i>Journal of the American College of Cardiology.</i> 2014;63(12 SUPPL. 1):A2035. | Poster |
| McDermott M, Criqui M, Domanchuk K, Guralnik J, Kibbe M, Liu K, et al. Home-based exercise improves walking speed and prevents mobility loss in peripheral artery disease: A randomized controlled trial. <i>Circulation.</i> 2014;130. | Abstract |
| McDermott M. A home-based exercise intervention significantly improves walking performance in peripheral arterial disease: One-year follow-up from a randomized controlled trial. <i>Circulation.</i> 2013;128(22 Suppl 1). | Abstract |
| McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Spring B, Tian L, et al. Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease: a randomized clinical trial. <i>Jama.</i> 2013;310(1):57-65. | Geen gesuperviseerde oefentherapie |
| McDermott MM. Functional impairment in peripheral artery disease and how to improve it in 2013. <i>Curr Cardiol Rep.</i> 2013;15(4):347. | Narrative review |
| Minar E. Integrative therapy in patients with intermittent claudication. <i>Vasa.</i> 2015;44(2):85-91. | Narrative review |
| Miranda A.S, Rodrigues L.B.C.C, Rodrigues S.L.C, Cardoso Junior C.G, Menacho M.O, Christofaro D.G.D, et al. Effects of walking and strength training on walking capacity in individuals with claudication: Meta-analysis. <i>J. Vasc. Bras.</i> 2013;12(2):110-7. | Geen vergelijking tussen gesuperviseerde en ongesuperviseerde oefentherapie |
| Parmenter B.J, Dieberg G, Phipps G, Smart N.A. Exercise training for health-related quality of life in peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Vasc. Med.</i> 2015;20(1):30-40. | Geen vergelijking tussen gesuperviseerde en ongesuperviseerde oefentherapie |
| Parmenter BJ, Raymond J, Fiatarone Singh MA. The effect of exercise on fitness and performance-based tests of function in intermittent claudication: a systematic review. <i>Sports Med.</i> 2013;43(6):513-24. | Geen vergelijking tussen gesuperviseerde en ongesuperviseerde oefentherapie |
| Rejeski W.J, Spring B, Domanchuk K, Tao H, Tian L, Zhao L, et al. A group-mediated, home-based physical activity intervention for patients with peripheral artery disease: Effects on social and psychological function. <i>J. Transl. Med.</i> 2014;12(1). | Geen gesuperviseerde oefentherapie |
| Soerensen U.M, Pedersen P.U, Uhenfeldt L. Effectiveness of exercise programs on the improvement of physical functioning in patients with moderate to severe intermittent claudication: A systematic review protocol. <i>JB Libr. Syst. Rev.</i> 2014;12(12):27-40. | Protocol |

| Referentie | Reden(en) voor exclusie |
|--|---|
| Spafford C, Oakley C, Beard J. Is Nordic Pole Walking more effective than Normal Walking in Improving Walking Distance in Patients with Intermittent claudication? A Prospective Randomised Study. European Society for Vascular Surgery Annual Meeting Budapest 2013. 2013. | Abstract |
| Spafford C, Oakley C, Beard J.D. Randomized clinical trial comparing Nordic pole walking and a standard home exercise programme in patients with intermittent claudication. Br. J. Surg. 2014;101(7):760-7. | Geen gesuperviseerde oefentherapie |
| Tompra N, Foster C, Sanchis-Gomar F, de Koning J.J, Lucia A, Emanuele E. Upper versus lower limb exercise training in patients with intermittent claudication: A systematic review. Atherosclerosis. 2015;239(2):599-606. | Geen vergelijking tussen gesuperviseerde en ongesuperviseerde oefentherapie |
| Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: A randomized trial (JAMA - Journal of the American Medical Association (2009) 301, 2, (165-174)). JAMA - Journal of the American Medical Association. 2012;307(16):1694. | Error in niet-relevant artikel |
| Vemulapalli S, Dolor R.J, Hasselblad V, Subherwal S, Schmit K.M, Heidenfelder B.L, et al. Comparative Effectiveness of Medical Therapy, Supervised Exercise, and Revascularization for Patients with Intermittent Claudication: A Network Meta-analysis. Clin. Cardiol. 2015;38(6):378-86. | Geen vergelijking tussen gesuperviseerde en ongesuperviseerde oefentherapie |

PRIMAIRE STUDIES UIT REVIEWS

| Referentie | Reden(en) voor exclusie |
|--|---|
| Allen JD, Stabler T, Kenjale A, Ham KL, Robbins JL, Duscha BD, Dobrosielski DA, Annex BH. Plasma nitrite flux predicts exercise performance in peripheral arterial disease after 3months of exercise training. Free Radic Biol Med. 2010 Sep 15;49(6):1138-44. | Verkeerde uitkomsten |
| Dahllöf AG, Holm J, Scherstén T, Sivertsson R. Peripheral arterial insufficiency; effect of physical training on walking tolerance, calf blood flow, and blood flow resistance. Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine 1976;8(1): 19–26. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Degischer S, Labs KH, Hochstrasser J, Aschwanden M, Tschoepf M, Jaeger KA. Physical training for intermittent claudication: a comparison of structured rehabilitation versus home-based training. Vascular Medicine 2002;7(2): 109–15. | Geen RCT |
| Fakhry F, Spronk S, de Ridder M, den Hoed PT, Hunink MG. Long-term effects of structured home-based exercise program on functional capacity and quality of life in patients with intermittent claudication. Archives of Physical Medicine Rehabilitation 2011;92(7):1066–73. | Geen RCT |
| Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Bradham DD, Hochberg MC, Flinn WR, et al. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. Journal of the American Geriatric Society 2001;49(6):755–62. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Goldberg AP. Effects of long-term exercise rehabilitation on claudication distances in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation 2002;22(3):192–8. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Gelin J, Jivegard L, Taft C, Karlsson J, Sullivan M, Dahllöf A-G, et al. Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients I: one year results of functional and physiological improvements. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2001;22(2):107–13. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Gibellini R, Fanello M, Bardile AF, Salerno M, Aloï T, Gibellini R, et al. Exercise training in intermittent claudication. International Angiology 2000;19(1):8–13. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. Circulation 1990;81(2):602–9. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. Circulation 1994;90(4):1866–74. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |

| Referentie | Reden(en) voor exclusie |
|---|---|
| Hobbs SD, Marshall T, Fegan C, Adam DJ, Bradbury AW. The constitutive procoagulant and hypofibrinolytic state in patients with intermittent claudication due to infrainguinal disease significantly improves with percutaneous transluminal balloon angioplasty. <i>J Vasc Surg</i> 2006;43:40-6. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Hobbs SD, Marshall T, Fegan C, Adam DJ, Bradbury AW. The effect of supervised exercise and cilostazol on coagulation and fibrinolysis in intermittent claudication: a randomized controlled trial. <i>Journal of Vascular Surgery</i> 2007;45(1):65–70. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Jansen T, Weiss T, Amendt K, Hsu E, Hubsch-Muller C, Diehm C. Effect of a 2-year ambulatory vascular sports program on walking distance in claudication patients—a controlled study [German]. <i>Vasa Supplementum</i> 1991;33: 175. | Duits |
| Langbein WE, Collins EG, Orebaugh C, Maloney C, Williams KJ, Littooy FN, et al. Increasing exercise tolerance of persons limited by claudication pain using polestriding. <i>Journal of Vascular Surgery</i> 2002;35(5):887–93. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Leicht AS, Crowther RG, Golledge J. Influence of peripheral arterial disease and supervised walking on heart rate variability. <i>Journal of Vascular Surgery</i> 2011;54(5):1352–9. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Mika P, Spodaryk K, Cencora A. Effects of treadmill training on walking distance and lower limb blood flow in patients with intermittent claudication. <i>Medical Rehabilitation</i> 2005;9(1):3–9. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Mika P, Spodaryk K, Cencora A, Mika A. Red blood cell deformability in patients with claudication after pain-free treadmill training. <i>Clinical Journal of Sport Medicine</i> 2006 Jul;16(4):335–40. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Mika P, Wilk B, Mika A, Marchewka A, Nizankowski R. The effect of pain-free treadmill training on fibrinogen, haematocrit, and lipid profile in patients with claudication. <i>European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation</i> 2011;18(5):754–60. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, Cohen DJ, Reynolds MR, et al. CLEVER Study Investigators. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease. Six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. <i>Circulation</i> 2012;125(1):130–9. | Verkeerde controleinterventie |
| Nawaz S, Walker RD, Wilkinson CH, Saxton JM, Pockley AG, Wood RF. The inflammatory response to upper and lower limb exercise and the effects of exercise training in patients with claudication. <i>Journal of Vascular Surgery</i> 2001; 33(2):392–9. | Verkeerde controleinterventie |
| Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Kränkel N, et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. <i>Circulation</i> 2005;111:3391-9. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Schlager O, Giurgea A, Schuhfried O, Seidinger D, Hammer A, Gröger M, et al. Exercise training increases endothelial progenitor cells and decreases asymmetric dimethylarginine in peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. <i>Atherosclerosis</i> 2011;217(1):240–8. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Tsai JC, Chan P, Wang CH, Jeng C, Hsieh MH, Kao PF, et al. The effects of exercise training on walking function and perception of health status in elderly patients with peripheral arterial occlusive disease. <i>Journal of Internal Medicine</i> 2002;252(5):448–55. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |
| Wood RE, Sanderson BE, Askew CD, Walker PJ, Green S, Stewart IB. Effect of training on the response of plasma vascular endothelial growth factor to exercise in patients with peripheral arterial disease. <i>Clinical Science</i> 2006;111 (6):401–9. | Geen ongesuperviseerde oefentherapie in controlegroep |

ZOEKTOCHT 20 SEPTEMBER 2015

| Referentie | Reden(en) voor exclusie |
|--|-------------------------------------|
| Castro-Sanchez A.M, Mataran-Penarrocha G.A, Feriche-Fernandez-Castanys B, Fernandez-Sola C, Sanchez-Labraca N, Moreno-Lorenzo C. A program of 3 physical therapy modalities improves peripheral arterial disease in diabetes type 2 patients: a randomized controlled trial. <i>J Cardiovasc Nurs.</i> 2013;28(1):74-82. | Verkeerde interventie en comparator |
| Gommans L.N.M, Scheltinga M.R.M, Van Sambeek M.R.H.M, Maas | Irrelevante subgroepanalyse van |

| Referentie | Reden(en) voor exclusie |
|--|----------------------------------|
| A.H.E.M, Bendermacher B.L.W, Teijink J.A.W. Gender differences following supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. <i>J. Vasc. Surg.</i> 2015;62(3):681-8. | geïnccludeerde studie |
| Guirro E, Guirro R, Dibai-Filho AV, Pascote SCS, Rodrigues-Bigaton D. Immediate effects of electrical stimulation, diathermy, and physical exercise on lower limb arterial blood flow in diabetic women with peripheral arterial disease: A randomized crossover trial. <i>Journal of manipulative and physiological therapeutics.</i> 2015;38(3):195-202. | Verkeerde comparator |
| Malgor RD, Alahdab F, Alalahdab F, Elraiyah TA, Rizvi AZ, Lane MA, et al. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. <i>J Vasc Surg.</i> 2015;61(3 Suppl):54S-73S. | Reeds bij vorige search gevonden |
| Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, Schmit K, Banks A, Heidenfelder B, et al. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: A systematic review and meta-analysis. <i>Am Heart J.</i> 2015;169(6):924-37.e3. | Reeds bij vorige search gevonden |

APPENDIX 3. KWALITEITSBEOORDELINGEN

| Bias | Crowther 2008 | | Cheetam 2004 | | Collins 2011 | | Gardner 2011 | |
|--|---------------|----------------------|--------------|---|--------------|---|--------------|---|
| | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation |
| Random sequence generation (selection bias) | Low risk | | Low risk | Computer randomisation | Unclear risk | Sequence generation not reported on: 'Eligible individuals were randomized to intervention or control using permuted blocks with randomized block sizes 2, 4, 6, or 8 to ensure equal numbers in both groups.' | Low risk | Computer generated sequence |
| Allocation concealment (selection bias) | Unclear risk | Not reported | Unclear risk | No information on allocation concealment | Unclear risk | No information on allocation concealment | Low risk | Central allocation |
| Blinding of participants and personnel (performance bias): OBJECTIVE OUTCOMES | Low risk | | Low risk | Mortality | Low risk | Mortality | Low risk | Mortality |
| Blinding of participants and personnel (performance bias): SUBJECTIVE OUTCOMES | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible |
| Blinding of outcome assessment (detection bias): OBJECTIVE OUTCOMES | Low risk | | Low risk | Mortality | Low risk | Mortality | Low risk | Mortality |
| Blinding of outcome assessment (detection bias): SUBJECTIVE OUTCOMES | Unclear risk | Not reported | Low risk | 'Personnel blinded to the group allocation compiled data' | Unclear risk | Not reported whether treadmill assessors were blinded | Unclear risk | Not reported whether treadmill assessors were blinded |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | Low risk | | Low risk | 4/59 patients not reported on at 12 months, 2 from each group for similar reasons: death or untraceable | High risk | 19 (11 vs. 8) pt (13%) not analysed due to loss to FU, death, health problems etc | High risk | 27/119 (22%) not analysed: high % at relative short period (3 months) post-randomisation |
| Selective reporting (reporting bias) | Low risk | | High risk | QoL data reported in figure only, actual data unobtainable | Low risk | No indication of selective reporting | High risk | MOS SF36 for quality of life not reported on, only 'physical function score' reported. Fokkenrood judges 'unclear risk' for this item, for same reason |
| Other bias | Low risk | | Low risk | No indication of other bias | Low risk | No indication of other bias. Fokkenrood states unclear risk of other bias, because 'was funded by the American Diabetes Association; however, no potential conflicts of interest relevant to this article were reported.' It is unclear to me to what kind of bias this might lead and in what direction this bias may influence results. | Low risk | No indication of other bias. Fokkenrood states unclear risk of other bias, because 'Participants in these trials were volunteers; therefore, they may represent those more interested in exercise.' However, all 3 interventions had to do with exercise, either supervised, home-based or advice, so this is unlikely to have led to a bias in between-group differences. It is likely that patients in the trial are different from all patients with claudication, as they are indeed more likely to be interested in exercise |

| Bias | Gardner 2012 | | Gardner 2014 | | Guidon 2013 | | Hodges 2008 | |
|--|--------------|---|--------------|---|--------------|--|--------------|--|
| | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation |
| Random sequence generation (selection bias) | Low risk | 'random number program' | Low risk | | Low risk | | Low risk | Computer generated sequence |
| Allocation concealment (selection bias) | Low risk | 'Study personnel were allowed access to the allocation list only after patient eligibility was determined and baseline data was completed' | Unclear risk | Study personnel were allowed access to the allocation list only after patient eligibility was determined and baseline data were completed | Unclear risk | Randomisation was conducted by computer-generated random <u>sealed envelope</u> method | Unclear risk | No information on allocation concealment |
| Blinding of participants and personnel (performance bias): OBJECTIVE OUTCOMES | Low risk | Mortality | Low risk | | Low risk | | | Not applicable |
| Blinding of participants and personnel (performance bias): SUBJECTIVE OUTCOMES | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible |
| Blinding of outcome assessment (detection bias): OBJECTIVE OUTCOMES | Low risk | Mortality | Low risk | | Low risk | | | Not applicable |
| Blinding of outcome assessment (detection bias): SUBJECTIVE OUTCOMES | Unclear risk | Not reported whether treadmill assessors were blinded | Unclear risk | Not reported | Unclear risk | Not reported | Unclear risk | Not reported whether treadmill assessors were blinded |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | High risk | Similar, but high (25%) proportion of patients not analysed, patients mainly dropped out because of disinterest to the study, medical reasons and lack of transportation | Low risk | | High risk | Several dropouts not included in analysis | Low risk | Though attrition is not reported on, it is likely that that is because there were only 28 patients followed for 12 weeks. In addition, it is stated that: 'There were no changes in medication in any of the patients during the trial'. Though I am unsure what this means exactly, it is an indication that follow-up was 100% |
| Selective reporting (reporting bias) | Low risk | No indication of selective reporting | Low risk | but high risk for QoL (only p-values) | Low risk | | Low risk | No indication of selective reporting |
| Other bias | Low risk | No indication of other bias. Fokkenrood states unclear risk of other bias, because 'Participants in these trials were volunteers; therefore, they may represent those more interested in exercise.' However, all 3 interventions had to do with exercise, either supervised, home-based or advice, so this is unlikely to have lead to a bias in between-group differences. In addition, Treat-Jacobson is also a trial that uses volunteers but there Fokkenrood does not assess at low risk of other bias | Low risk | Volunteers: not representative | Low risk | | Low risk | No indication of other bias |

| Bias | Murphy 2015 | | Parmenter 2013 | | Kakkos 2005 | | Nicolai 2010 | |
|--|--------------|--|----------------|---|--------------|---|--------------|---|
| | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation |
| Random sequence generation (selection bias) | Low risk | | Low risk | | Low risk | Computer generated | Low risk | Computer-generated sequence |
| Allocation concealment (selection bias) | Unclear risk | Not reported | Low risk | | Low risk | Central allocation by telephone | Low risk | Central allocation by telephone |
| Blinding of participants and personnel (performance bias): OBJECTIVE OUTCOMES | Low risk | | Low risk | | Low risk | Mortality | Low risk | Mortality |
| Blinding of participants and personnel (performance bias): SUBJECTIVE OUTCOMES | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible |
| Blinding of outcome assessment (detection bias): OBJECTIVE OUTCOMES | Low risk | | Low risk | | Low risk | Mortality | Low risk | Mortality |
| Blinding of outcome assessment (detection bias): SUBJECTIVE OUTCOMES | Low risk | Observers blinded to the treatment group administered treadmill tests | Low risk | Assessors blinded to participants' treatment group allocation | Unclear risk | Not reported whether treadmill assessors were blinded | Low risk | Blinded admission of treadmill tests |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | High risk | Several dropouts | High risk | 2/22 dropouts | High risk | High and differential attrition (4/12 vs. 0/9 vs. 4/13) | Low risk | Non-differential exclusion for similar reasons (16% vs. 19% at 12 months). Patients who discontinued the programme but were not lost to follow-up were analysed |
| Selective reporting (reporting bias) | High risk | Selective reporting for QoL | Low risk | | Low risk | No indication of selective reporting | Low risk | No indication of selective reporting |
| Other bias | High risk | Eight of the 119 enrolled patients were enrolled in a treatment group that included both ST and SE therapy. Because of slow enrolment, this group was terminated early in the recruitment phase, and their results are not included in this report | High risk | Important baseline differences (high-intensity training) | Low risk | The recalculation of the IQR (given as reason for unclear risk of bias by Fokkenrood) is unlikely to have led to bias | Low risk | The recalculation of the IQR (given as reason for unclear risk of bias by Fokkenrood) is unlikely to have led to bias |

| Bias | Parr 2009 | | Patterson 1997 | | Regensteiner 1997 | | Sanderson 2006 | |
|--|--------------|--|----------------|---|-------------------|---|----------------|---|
| | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation |
| Random sequence generation (selection bias) | Low risk | 'Randomisation was decided by patients drawing an intervention group name.' | Unclear risk | No information on sequence generation | Unclear risk | No information on sequence generation | Unclear risk | No information on sequence generation or allocation concealment 'Subjects were stratified by gender and the presence or absence of diabetes to ensure an equal distribution of these characteristics among the experimental groups; that is, before randomization, subjects were allocated to the following groups: male diabetic, male nondiabetic, female diabetic, or female nondiabetic. A closed envelope system was used to randomize subjects' |
| Allocation concealment (selection bias) | Low risk | Assessed as adequate, see sequence generation above. In addition, it was reported that: 'One who was randomised to the control group refused and was excluded' | Unclear risk | No information on allocation concealment | Unclear risk | No information on allocation concealment | Unclear risk | Closed envelope system was used, were the envelopes opaque? |
| Blinding of participants and personnel (performance bias): OBJECTIVE OUTCOMES | | Not applicable | Low risk | Mortality | | Not applicable | | Not applicable |
| Blinding of participants and personnel (performance bias): SUBJECTIVE OUTCOMES | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible |
| Blinding of outcome assessment (detection bias): OBJECTIVE OUTCOMES | | Not applicable | Low risk | Mortality | | Not applicable | | Not applicable |
| Blinding of outcome assessment (detection bias): SUBJECTIVE OUTCOMES | Unclear risk | Not reported whether treadmill assessors were blinded | Unclear risk | Not reported whether treadmill assessors were blinded | Unclear risk | Not reported whether treadmill assessors were blinded | Unclear risk | Not reported whether treadmill assessors were blinded |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | High risk | High drop-out rate (15%) at 6 weeks post-randomisation, unclear from which group(s) | High risk | high attrition (42%), excluded from analysis. Fokkenrood rates 'unclear risk of bias' because Patterson was unclear in the description of attrition bias description. For me, the high attrition rate alone is sufficient to judge the risk of attrition bias as 'high' | Low risk | No attrition | High risk | Drop-out (1/13, 7.7% at 6 weeks FU) for work-related reasons from treadmill group excluded from analysis |
| Selective reporting (reporting bias) | Low risk | No indication of selective reporting | Low risk | No indication of selective reporting | Low risk | No indication of selective reporting | Low risk | No indication of selective reporting |
| Other bias | Low risk | No indication of other bias | Low risk | The recalculation of the IQR (given as reason for unclear risk of bias by Fokkenrood) is unlikely to have led to bias | Low risk | No indication of other bias | Low risk | No indication of other bias |

| Bias | Tew 2009 | | Schlager 2012 | | Savage 2001 | | Stewart 2008 | |
|--|--------------|---|---------------|---|--------------|---|--------------|--|
| | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation | Judgement | |
| Random sequence generation (selection bias) | Low risk | | Low risk | | Unclear risk | No information on sequence generation | Unclear risk | Sequence generation not reported on: 'The randomization sequence was generated by an independent investigator and concealed in sealed envelopes. Treatment allocation was revealed following completion of all baseline investigations.' |
| Allocation concealment (selection bias) | Unclear risk | Not reported | Unclear risk | Patients were randomized using computer generated random digits in sealed envelopes | Unclear risk | No information on allocation concealment | Unclear risk | Not reported whether sealed envelopes were opaque |
| Blinding of participants and personnel (performance bias): OBJECTIVE OUTCOMES | Low risk | | Low risk | | | Not applicable | Low risk | Mortality |
| Blinding of participants and personnel (performance bias): SUBJECTIVE OUTCOMES | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible |
| Blinding of outcome assessment (detection bias): OBJECTIVE OUTCOMES | Low risk | | Low risk | | | Not applicable | Low risk | Mortality |
| Blinding of outcome assessment (detection bias): SUBJECTIVE OUTCOMES | Unclear risk | Not reported | Low risk | Two experienced medical technicians, who were blinded to the assigned treatment arm and otherwise not involved in the study | Unclear risk | Not reported whether treadmill assessors were blinded | Unclear risk | Not reported whether treadmill assessors were blinded |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | Unclear risk | 10.5% attrition excluded from analysis at only 3 months of FU | Low risk | One death in each group, unrelated to intervention | Low risk | Assuming 0 attrition | High risk | 8.3% attrition at 6 months, excluded from analysis, including patient that developed an ulcer and underwent revascularisation |
| Selective reporting (reporting bias) | Low risk | | Low risk | | Low risk | No indication of selective reporting | Low risk | No indication of selective reporting |
| Other bias | Low risk | | Low risk | | Low risk | No indication of other bias | Low risk | The recalculation of the IQR (given as reason for unclear risk of bias by Fokkenrood) is unlikely to have led to bias |

| Bias | Tisi 1997 | | Treat-Jacobson 2009 | | Zwierska 2005 | |
|--|--------------|----------------------|---------------------|---|---------------|----------------------|
| | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation | Judgement | Explanation |
| Random sequence generation (selection bias) | Unclear risk | Not reported how | Low risk | 'participants were randomized by simple randomization tables'. Fokkenrood assesses as unclear RoB | Unclear risk | Not reported how |
| Allocation concealment (selection bias) | Unclear risk | Not reported | Unclear risk | No information on allocation concealment | Unclear risk | Not reported |
| Blinding of participants and personnel (performance bias): OBJECTIVE OUTCOMES | Low risk | | | Not applicable | Low risk | |
| Blinding of participants and personnel (performance bias): SUBJECTIVE OUTCOMES | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible | High risk | No blinding possible |
| Blinding of outcome assessment (detection bias): OBJECTIVE OUTCOMES | Low risk | | | Not applicable | Low risk | |
| Blinding of outcome assessment (detection bias): SUBJECTIVE OUTCOMES | Unclear risk | Not reported | Low risk | 'Another limitation of this study was that although the physician supervising the treadmill tests was blinded as to treatment group assignment, other staff assisting with testing were not blinded. To mitigate for this limitation, care was taken to ensure standardization of exercise testing procedures. Each participant was given the same pretest instructions and tests were performed according to a strict protocol across groups.' Fokkenrood assesses as high risk of bias, but does not state reasons for this | Unclear risk | Not reported |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | Low risk | | High risk | 31% attrition, excluded from analysis. Fokkenrood assesses as low risk of bias | Low risk | |
| Selective reporting (reporting bias) | Low risk | | Low risk | No indication of selective reporting | Low risk | |
| Other bias | Low risk | | Low risk | No indication of other bias | Low risk | |

APPENDIX 4. GRADE PROFIELEN

MAXIMALE LOOPAFSTAND

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------------|---------------------|---------|-------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Supervised exercise | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Maximum walking distance - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 11 | randomised trials | serious ¹ | serious ² | no serious indirectness | serious ³ | no publication bias ⁴ | 532 | 347 | - | SMD 0.50 higher (0.27 to 0.73 higher) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³ | none | 393 | 208 | - | SMD 0.61 higher (0.37 to 0.85 higher) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance - 9 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ⁵ | none | 231 | 132 | - | Cheetham: Median: 305 vs. 164m (p<0.001) Nicolai: Median: 620 vs. 473m (p<0.001) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance - >=12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 316 | 187 | - | SMD 0.74 higher (0.55 to 0.92 higher) | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | CRITICAL |

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|----------------------|--|-------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------|-------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Supervised exercise | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Maximum walking distance, vs home-based exercise only - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | randomised trials | serious ¹ | serious ⁵⁰ | no serious indirectness | serious ³ | none | 134 | 128 | - | SMD 0.46 higher (0.00 lower to 0.92 higher) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, vs advice only - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency ⁴⁷ | no serious indirectness | serious ³ | none | 438 | 258 | - | SMD 0.52 higher (0.30 to 0.74 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, vs home-based exercise only - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency ⁵¹ | no serious indirectness | serious ³ | none | 24 | 18 | - | SMD 0.56 higher (-0.45 lower to 1.57 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, vs advice only - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency ⁴⁸ | no serious indirectness | serious ³ | none | 369 | 190 | - | SMD 0.62 higher (0.37 to 0.87 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, vs advice only - 9 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ⁵ | none | 231 | 132 | - | Cheetham: Median: 305 vs. 164m (p<0.001) Nicolai: Median: 620 vs. 473m (p<0.001) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|----------------------|--|-------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|---------|-------------------|--|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Supervised exercise | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Maximum walking distance, vs advice only - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 316 | 187 | - | SMD 0.74 higher (0.55 to 0.92 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Maximum walking distance, programmes <=3 months - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 8 | randomised trials | serious ¹ | serious ⁵² | no serious indirectness | serious ³ | none | 197 | 183 | - | SMD 0.46 higher (0.14 to 0.78 higher) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, programmes >3 months - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³ | none | 335 | 164 | - | SMD 0.64 higher (0.43 to 0.86 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, programmes <=3 months - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³ | none | 46 | 35 | - | SMD 0.57 higher (0.05 to 1.08 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, programmes >3 months - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency ⁴⁹ | no serious indirectness | serious ³ | none | 347 | 173 | - | SMD 0.62 higher (0.31 to 0.92 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, programmes >3 months - 9 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ⁵ | none | 231 | 132 | - | Cheetham: Median: 305 vs. 164m (p<0.001) Nicolai: Median: 620 vs. | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|-----------------------|--|-------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|---------|-------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Supervised exercise | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| | | | | | | | | | | 473m (p<0.001) | | |
| Maximum walking distance, programmes <=3 months - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious ⁴⁶ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³ | none | 22 | 17 | - | SMD 0.51 higher (0.14 lower to 1.15 higher) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, programmes >3 months - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 294 | 170 | - | SMD 0.76 higher (0.56 to 0.96 higher) | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | CRITICAL |
| Maximum walking distance, walking - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 8 | randomised trials | serious ¹ | serious ⁵⁴ | no serious indirectness | serious ³ | none | 281 | 204 | - | SMD 0.47 higher (0.17 to 0.77 higher) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, walking and other exercise - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency ⁵³ | no serious indirectness | serious ³ | none | 214 | 110 | - | SMD 1.06 higher (0.10 to 2.03 higher) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, other exercise than walking - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | serious ⁷ | no serious indirectness | serious ³ | none | 61 | 49 | - | SMD 0.77 higher (0.02 lower to 1.55 higher) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, walking - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | randomised | serious ¹ | no serious | no serious | serious ³ | none | 169 | 89 | - | SMD 0.59 higher (0.16 to | ⊕⊕⊕⊕ | CRITICAL |

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|---------|-------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Supervised exercise | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| | trials | | inconsistency ⁹ | indirectness | | | | | | 1.01 higher) | LOW | |
| Maximum walking distance, walking and other exercise - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³ | none | 214 | 110 | - | SMD 0.56 higher (0.32 to 0.79 higher) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, other exercise than walking - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³ | none | 34 | 25 | - | SMD 0.82 higher (0.21 to 1.42 higher) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, walking and other exercise - 9 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ⁵ | none | 231 | 132 | - | Cheetham: Median: 305 vs. 164m (p<0.001) Nicolai: Median: 620 vs. 473m (p<0.001) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| Maximum walking distance, walking - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 92 | 68 | - | SMD 0.85 higher (0.50 to 1.19 higher) | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | CRITICAL |
| Maximum walking distance, walking and other exercise - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious ¹⁴ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³ | none | 202 | 102 | - | SMD 0.71 higher (0.47 to 0.95 higher) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------|-------------------|---|-------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Supervised exercise | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Maximum walking distance, other exercise than walking – 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious ⁴⁶ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³ | none | 22 | 17 | - | SMD 0.51 higher (0.14 lower to 1.15 higher) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |

KWALITEIT VAN LEVEN

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------|---------|-------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Supervised exercise | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Quality of Life, overall - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ¹³ | none | 230 | 118 | - | SMD 0.08 higher (0.14 lower to 0.31 higher) | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | CRITICAL |
| Quality of Life, overall - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious ¹⁴ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ¹³ | none | 202 | 102 | - | SMD 0.17 higher (0.07 lower to 0.41 higher) | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | CRITICAL |
| Quality of Life, overall - 9 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³ | none | 231 | 132 | - | SMD 0.28 higher (0.06 to 0.50 higher) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------|---------|-------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Supervised exercise | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Quality of Life, overall - >=12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³ | none | 273 | 140 | - | SMD 0.39 higher (0.18 to 0.59 higher) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| MOS SF-36 physical - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ³⁰ | none | 106 | 94 | - | MD 0.16 higher (4.02 lower to 4.34 higher) | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | CRITICAL |
| MOS SF-36 physical - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³¹ | none | 50 | 47 | - | MD 2.51 higher (5.45 lower to 10.46 higher) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| MOS SF-36 physical - 9 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious ⁶ | no serious inconsistency | no serious indirectness | very serious ³² | none | 29 | 30 | - | No significant effect (p=0.09) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |
| MOS SF-36 physical - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³³ | none | 242 | 127 | - | MD 4.97 higher (1.44 to 8.50 higher) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| MOS SF-36 role physical - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ³⁴ | none | 66 | 54 | - | MD 3.67 higher (2.39 lower to 9.73 higher) | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | CRITICAL |

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------|---------|-------------------|--|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Supervised exercise | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| MOS SF-36 role physical - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | serious ³⁵ | no serious indirectness | Very serious ³⁶ | none | 50 | 47 | - | MD 2.75 higher (31.99 lower to 37.49 higher) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| MOS SF-36 role physical - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ³⁷ | none | 242 | 127 | - | MD 5.73 higher (0.26 to 11.20 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| MOS SF-36 bodily pain - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ³⁸ | none | 66 | 54 | - | MD 3.1 higher (2.03 lower to 8.23 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| MOS SF-36 bodily pain - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ³⁹ | none | 50 | 47 | - | MD 0.28 higher (7.75 lower to 8.31 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| MOS SF-36 bodily pain - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ⁴⁰ | none | 242 | 127 | - | MD 7.66 higher (3.79 to 11.53 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| MOS SF-36 general health - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ⁴¹ | none | 66 | 54 | - | MD 0.38 higher (4.22 lower to 4.98 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------|---------|-------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Supervised exercise | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| MOS SF-36 general health - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ⁴² | none | 50 | 47 | - | MD 2.00 lower (8.44 lower to 4.44 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| MOS SF-36 general health - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ⁴³ | none | 242 | 127 | - | MD 0.62 higher (4.42 lower to 5.65 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| MOS SF-36 vitality - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | serious ²⁵ | no serious indirectness | serious ²⁶ | none | 66 | 54 | - | MD 6.62 higher (5.38 lower to 18.62 higher) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| MOS SF-36 vitality - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ²⁸ | none | 50 | 47 | - | MD 2.38 higher (5.14 lower to 9.91 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| MOS SF-36 vitality - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ²⁹ | none | 242 | 127 | - | MD 2.49 higher (1.06 lower to 6.03 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| MOS SF-36 social functioning - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ²¹ | none | 66 | 54 | - | MD 2.08 higher (2.43 lower to 6.59 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|----------------------|--|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------|---------|-------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Supervised exercise | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| MOS SF-36 social functioning - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | serious ²² | no serious indirectness | very serious ²³ | none | 50 | 47 | - | MD 1.47 higher (8.94 lower to 11.88 higher) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| MOS SF-36 social functioning - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ²⁴ | none | 242 | 127 | - | MD 4.37 higher (0.42 lower to 9.17 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| MOS SF-36 role emotional - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ¹⁸ | none | 66 | 54 | - | MD 0.4 lower (7.49 lower to 6.68 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| MOS SF-36 role emotional - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ¹⁹ | none | 50 | 47 | - | MD 6.24 lower (22.61 lower to 10.12 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| MOS SF-36 role emotional - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency ²⁷ | no serious indirectness | no serious imprecision ²⁰ | none | 242 | 127 | - | MD 2.60 higher (4.95 lower to 10.15 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| MOS SF-36 mental health - 3 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ¹⁵ | none | 66 | 54 | - | MD 0.96 higher (3.7 lower to 5.63 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------|---------|-------------------|--|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Supervised exercise | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| MOS SF-36 mental health - 6 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious ¹⁶ | none | 38 | 38 | - | MD 3.46 lower (10.43 lower to 3.51 higher) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| MOS SF-36 mental health - 12 months (Better indicated by higher values) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision ¹⁷ | none | 230 | 118 | - | MD 0.96 higher (2.31 lower to 4.23 higher) | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | CRITICAL |

¹ All studies with at least some methodological shortcomings.

² I² 53%, non-overlapping CI.

³ CI includes SMD of 0.5.

⁴ Gap on funnel plot: suggestive of publication bias for smaller negative studies. However, Duval and Tweedie’s trimm and fill procedure showed zero missing studies.

⁵ No pooled effect, but Nicolai probably determining: SMD = 0.55, 95%BI 0.31 to 0.79, which includes SMD of 0.5.

⁶ Unclear allocation concealment.

⁷ I² 72%, CI marginally overlapping and two studies with strong effect versus one study with almost no effect.

⁸ I² 64%, but CI overlapping and all effect estimates on one side.

⁹ I² 51%, but CI overlapping and all effect estimates on one side.

¹⁰ SMD = 0.13, 95%CI -0.51 to 0.78, which includes SMD of 0.5 on both sides.

¹¹ Unclear blinding of outcome assessors, high drop-out rate (25%), no ITT analysis.

¹² SMD = -0.07, 95%CI -0.72 to 0.58, which includes SMD of 0.5 on both sides.

¹³ CI excludes SMD of 0.5 at both sides: no clinically relevant effect.

¹⁴ No ITT analysis.

¹⁵ SMD = 0.07, 95%CI -0.32 to 0.46, which excludes SMD of 0.5 on both sides.

¹⁶ SMD = -0.11, 95%CI -0.55 to 0.33, which includes SMD of 0.5.

¹⁷ SMD = 0.02, 95%CI -0.20 to 0.23, which excludes SMD of 0.5 on both sides.

¹⁸ SMD = -0.03, 95%CI -0.39 to 0.34, which excludes SMD of 0.5 on both sides.

¹⁹ SMD = -0.16, 95%CI -0.61 to 0.29, which includes SMD of 0.5.

²⁰ SMD = 0.01, 95%CI -0.38 to 0.41, which excludes SMD of 0.5 on both sides.

²¹ SMD = 0.19, 95%CI -0.17 to 0.56, which includes SMD of 0.5.

²² I² 59%, opposite effects.

²³ SMD = 0.10, 95%CI -0.57 to 0.78, which includes SMD of 0.5 on both sides.

²⁴ SMD = 0.24, 95%CI 0.02 to 0.45, which excludes SMD of 0.5 on both sides.

²⁵ I² 80%, opposite effects.

²⁶ SMD = 0.51, 95%CI -0.39 to 1.41, which includes SMD of 0.5.

- ²⁷ I^2 41%, opposite effects, but overlapping CI.
- ²⁸ SMD = 0.11, 95%CI -0.29 to 0.51, which includes SMD of 0.5.
- ²⁹ SMD = 0.15, 95%CI -0.06 to 0.37, which excludes SMD of 0.5 on both sides.
- ³⁰ SMD = -0.02, 95%CI -0.30 to 0.25, which excludes SMD of 0.5 on both sides.
- ³¹ SMD = 0.12, 95%CI -0.28 to 0.52, which includes SMD of 0.5.
- ³² Only p-value, no CI reported.
- ³³ SMD = 0.32, 95%CI 0.11 to 0.54, which includes SMD of 0.5.
- ³⁴ SMD = 0.13, 95%CI -0.24 to 0.49, which excludes SMD of 0.5 on both sides.
- ³⁵ I^2 = 82%, non-overlapping CI and conflicting effect estimates.
- ³⁶ SMD = -0.02, 95%CI -1.09 to 1.06, which includes SMD of 0.5 on both sides.
- ³⁷ SMD = 0.23, 95%CI 0.02 to 0.45, which excludes SMD of 0.5 on both sides.
- ³⁸ SMD = 0.17, 95%CI -0.19 to 0.54, which includes SMD of 0.5.
- ³⁹ SMD = 0.03, 95%CI -0.37 to 0.43, which excludes SMD of 0.5 on both sides.
- ⁴⁰ SMD = 0.42, 95%CI 0.20 to 0.64, which includes SMD of 0.5.
- ⁴¹ SMD = 0.05, 95%CI -0.31 to 0.42, which excludes SMD of 0.5 on both sides.
- ⁴² SMD = -0.08, 95%CI -0.48 to 0.32, which excludes SMD of 0.5 on both sides.
- ⁴³ SMD = 0.02, 95%CI -0.30 to 0.35, which excludes SMD of 0.5 on both sides.
- ⁴⁴ No quantification of precision, low sample size.
- ⁴⁵ SMD = -0.15, 95%CI -0.44 to 0.14, which excludes SMD of 0.5 on both sides.
- ⁴⁶ Unclear randomisation method, allocation concealment and blinding of outcome assessors.
- ⁴⁷ I^2 37%, but overlapping CI and effect estimates in same direction.
- ⁴⁸ I^2 30%, but overlapping CI and effect estimates in same direction.
- ⁴⁹ I^2 48%, but overlapping CI and effect estimates in same direction.
- ⁵⁰ I^2 61%, non-overlapping CI.
- ⁵¹ I^2 59%, but overlapping CI and effect estimates in same direction.
- ⁵² I^2 51%, non-overlapping CI.
- ⁵³ I^2 70%, but overlapping CI and effect estimates in same direction.
- ⁵⁴ I^2 53%, non-overlapping CI .

APPENDIX 5. EVIDENCE TABLES

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|---------------|--|--|--|--|--|
| Cheetham 2004 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: not reported • Setting: regional vascular centre, UK • Duration of study: study period or median follow-up not reported; follow-up until 12 months • Sample size: N=59; 0 excluded directly after randomisation | <p>Patients attending a regional vascular centre for whom intermittent claudication was the main factor affecting mobility</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 67y • Male: 73% | <p>Exercise advice + class (N=29)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type: circuit walking + lower limb strengthening + motivation class - Frequency: 1x/week - Session duration: 5-10' talk; 30' exercise - Intensity: the patient determined the rate at which each exercise was performed - Progression: not reported - Program duration: 6 months - Supervision: physiotherapy + medical supervision in a standard hospital gym - Group exercise <p>vs.</p> <p>Exercise advice alone (N=30): verbal and written advice; program of walking at least three times a week to near maximal pain, for at least half an hour per session. Additional leg exercises to be performed at home, such as stair climbing and tiptoe walking, were also advised</p> | <p><u>Walking distance:</u> Maximum pain distance on treadmill (median):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 132 vs. 103m (p>0.4) - 3 months: 220 vs. 119m (p<0.001) - 6 months: 302 vs. 174m (p<0.001) - 9 months: 305 vs. 164m (p<0.001) - 12 months: 304 vs. 175m (p<0.001) <p><u>Quality of life:</u> SF-36: no scores reported</p> <ul style="list-style-type: none"> - Physical functioning (figure only): significant difference at 6 (p<0.05) and 12 months (p=0.02), but not at 3 months (p>0.7) and 9 months (p=0.09) - No significant difference for 7 other domains <p><u>CCCQ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 35/100 vs. 37/100 - 9 months: 20/100 vs. 31/100 (p<0.05) - Only p-values for other time points: all not significant <p><u>Mortality:</u> One death in each group at 12 months</p> <p><u>Vascular interventions:</u> Not reported</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias: unclear allocation concealment, selective reporting, blinded assessment of outcome data • 3/59 patients not included in analysis at 6 months; 4/59 (7%) not included at 12 months (1 unrelated death in each group; 1 patient moved and untraceable in each group) • Selective reporting for quality of life • Onset of pain distance measured, but not reported • Compliance: more than twice as many people in the exercise class group claimed to be walking >3 times a week compared to in the advice group |
| Collins 2011 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: funded by the American Diabetes Association; no Col • Setting: university-affiliated clinics, US • Duration of study: Jan 2007 | <p>Patients with a diagnosis of PAD (resting or post-exercise ankle-brachial index [ABI] of 0.90, toe-brachial index ≤0.7, or prior surgery for PAD with continued exertional leg</p> | <p>Home-based walking program (N=72) consisting of 3 components: 1) a one-on-one interaction with the research coordinator at baseline; 2) walking training and weekly group walking</p> | <p><u>Walking distance:</u> Maximum pain distance on treadmill:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline (mean): 423 vs. 473m (p=0.21) - Δ after 6 months: 24.5 vs. 39.2m (p=0.60) <p>Onset of pain distance on treadmill:</p> | <ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias: unclear sequence generation, unclear allocation concealment and blinding of outcome assessors, dropouts (15% vs. 11%) not analysed |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|----------|--|--|--|--|---|
| | <p>– Mar 2009; median follow-up not reported; follow-up until 6 months</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sample size: N=145; 0 excluded directly after randomisation | <p>symptoms not including joint pain); a diagnosis of DM type I or II (medical history of medication use or diet control for hyperglycaemia); and leg symptoms at enrolment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 66.2 vs. 66.8y • Male: 65% vs. 73% | <p>classes with an instructor; and 3) biweekly telephone calls for 6 months</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type: walking - Frequency: 1x/week supervised + 3x/week alone - Session duration: 50' - Intensity: not reported - Progression: increase number of steps by 50 each session - Program duration: 6 months - Supervision: exercise instructor - Individual/group: both possible <p>vs.</p> <p>Attention control (N=73): twice-monthly phone calls with the research coordinator. During these 10- to 15-min calls, control group participants shared and discussed the information documented in their calendars on blood glucose, blood pressure, and cholesterol levels (if available) and their smoking habits, if applicable</p> <p>All participants viewed a 7-min educational video about PAD and its clinical leg symptoms, life-threatening consequences of PAD (heart attack and stroke), other adverse outcomes (walking</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Baseline (mean): 149 vs. 166m (p=0.52) - Δ after 6 months: 66.7 vs. 52.3m (p=0.65) <p><u>Quality of life:</u> MOS SF-36:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Physical functioning: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline (mean): 51.8 vs. 54.2 (p=0.50) o Δ after 6 months: 4.5 vs. -0.5 (p=0.063) - Role-physical: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline (mean): 47.5 vs. 53.8 (p=0.32) o Δ after 6 months: 4.0 vs. -7.4 (p=0.12) - Bodily pain: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline (mean): 49.0 vs. 54.2 (p=0.25) o Δ after 6 months: 5.5 vs. 2.2 (p=0.57) - General health: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline (mean): 57.6 vs. 53.0 (p=0.19) o Δ after 6 months: 1.6 vs. 0.9 (p=0.77) - Vitality: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline (mean): 54.1 vs. 53.1 (p=0.77) o Δ after 6 months: 1.1 vs. 1.2 (p=0.99) - Social functioning: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline (mean): 85.4 vs. 86.6 (p=0.71) o Δ after 6 months: -2.9 vs. -4.2 (p=0.72) - Role-emotional: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline (mean): 82.6 vs. 80.1 (p=0.63) o Δ after 6 months: 2.9 vs. -7.8 (p=0.08) - Mental health: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline (mean): 79.7 vs. 80.1 (p=0.90) o Δ after 6 months: 3.2 vs. -2.4 (p=0.01) <p><u>Mortality:</u> No mortality</p> <p><u>Vascular interventions:</u> Leg bypass surgery: 1 in each group</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 19 patients did not complete 6 months FU (11 vs. 8) and were not analysed • No information on compliance |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|---------------|--|--|--|---|--|
| Crowther 2008 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: not reported; no CoI • Setting: single vascular centre, Australia • Duration of study: Jan 2003 – 2006; median follow-up not reported; follow-up until 12 months • Sample size: N=21; 0 excluded directly after randomisation | <p>Patients referred to the vascular department at the Townsville Hospital with symptoms of intermittent claudication; imaging confirmation of PAD on lower limb duplex or computed tomographic angiograph (CTA), and ability and willingness to attend regular supervised exercise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 71.3 vs. 67.1y • Male: 50% vs. 45% | <p>Supervised exercise program (N=10)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type: treadmill walking - Frequency: 3x/week - Session duration: 25' - Intensity: 3.2 km/h until pain level 3-4 on CPS - Progression: intensity and duration progressively increased once the participant could walk without stopping for 25 minutes below the pain CPS levels of 3 or 4 - Program duration: 12 months - Supervision: not reported - Individual/group: not reported <p>vs.</p> <p>Lifestyle advice (N=11): recommendations to modify smoking habits, diet, medication, and to undertake regular physical activity</p> | <p><u>Walking distance:</u> Maximum walking time (sec.): - Baseline: 336 vs. 283 - 12 months: 739 vs. 348 (p<0.01)</p> <p>Pain-free walking time (sec.): - Baseline: 133 vs. 116 - 12 months: 360 vs. 166 (p<0.05)</p> <p><u>Quality of life:</u> Not reported</p> <p><u>Mortality:</u> Not reported</p> <p><u>Vascular interventions:</u> Not reported</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias: unclear allocation concealment and blinding of outcome assessors • No information on compliance or loss to FU (presumably no loss to FU) |
| Gardner 2011 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: Supported by National Institute on Aging (R01-AG-24296; AWG), Oklahoma Center for the Advancement of Science | <p>Patients who had intermittent claudication secondary to vascular insufficiency were included if they met the following criteria: (a) a history of any type of exertional leg pain, (b) ambulation during a</p> | <p>Supervised exercise (N=40)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type: treadmill walking - Frequency: 3x/week - Session duration: 15' first 2 weeks, +5' biweekly until 40' final 2 weeks - Intensity: 3.2 km/h until near maximal pain | <p><u>Walking distance:</u> Maximum walking time (sec.): - Baseline: 325 vs. 402 vs. 505 - Post-test: 540 vs. 526 vs. 494 - Δ post-test: 215 vs. 124 vs. -10 (p>0.05)</p> <p>Pain-free walking time (sec.): - Baseline: 196 vs. 204 vs. 225</p> | <ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias: unclear blinding of outcome assessors, high proportion (22%) of patients not analysed after short period post-randomisation (3 months), selective reporting for QOL |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|----------|---|--|--|---|--|
| | <p>and Technology grant (HR09-035; AWG), and OUHSC General Clinical Research Center grant (M01- RR-14467) sponsored by National Center for Research Resources (NCRR); Col not reported</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting: single university centre, US • Duration of study: Sept 2004 – Apr 2007; median follow-up not reported; follow-up until 3 months • Sample size: N=119; 0 excluded directly after randomisation | <p>graded treadmill test limited by leg pain consistent with intermittent claudication, and (c) an ankle-brachial index (ABI) ≤ 0.90 at rest or an ABI ≤ 0.73 after exercise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 66 vs. 65 vs. 65y • Male: 45% vs. 45% vs. 54% | <p>- Progression: see above - Program duration: 3 months - Supervision: not reported - Individual/group: not reported</p> <p>vs.</p> <p>Home-based exercise (N=40): 12 weeks of intermittent walking to near maximal claudication pain 3x/week at a self-selected pace. Walking duration began at 20 minutes for the first 2 weeks, and progressively increased 5 minutes biweekly until a total of 45 minutes of walking was accomplished during the final 2 weeks of the program. Patients were given a step activity monitor and were instructed to wear it on the right ankle during each exercise session, and then to remove the monitor at the completion of each session. Additionally, they received an exercise logbook to record their walking sessions. Patients returned their step activity monitors and logbooks to the research staff at the end of week 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12 of the program, and data from the monitor was downloaded. During these brief 15-minute meetings, patients discussed their progress with an</p> | <p>- Post-test: 361 vs. 337 vs. 209 - Δ post-test: 165 vs. 134 vs. -16 ($p > 0.05$)</p> <p><u>Quality of life:</u> MOS SF-36: - Physical function score (mean): o Baseline: 37 vs. 40 vs. 55 o Post-test: 46 vs. 48 vs. 54 - No significant difference for the 7 other domains, but not reported</p> <p><u>Mortality:</u> No mortality</p> <p><u>Vascular interventions:</u> Leg revascularisation: 1 vs. 0 vs. 1</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 27 (9 vs. 7 vs. 11) patients did not complete the study and were not analysed, mainly because of disinterest in continuing and medical problems • Exercise sessions completed: 84.8 vs. 82.5% ($p = 0.71$) |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|--------------|---|---|---|--|--|
| | | | exercise physiologist, were given feedback about the data from the step activity monitor, and were given new instructions regarding changes in exercise duration vs. Advice (N=39): encouraged to walk more on their own | | |
| Gardner 2012 | <ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: Supported by grants from the National Institute on Aging (NIA) (R01-AG-24296 and K01-00657; AWG), a Claude D. Pepper Older Americans Independence Center grant from NIA (P60-AG12583), and a Geriatric, Research, Education, and Clinical Center grant from Department of Veterans Affairs and Veterans Affairs Medical Center Baltimore; CoI not reported Setting: single university centre, US Duration of study: period and median follow-up not reported; follow-up until 6 months Sample size: N=142; 0 excluded directly after randomisation | Patients with claudication secondary to vascular insufficiency were included if they met the following criteria: (a) a history of claudication, defined as reporting leg pain upon exertion, (b) ambulation during a graded treadmill test limited by claudication, and (c) an ankle-brachial index (ABI) ≤ 0.90 at rest, or a 20% decrease in ABI after exercise <ul style="list-style-type: none"> Age: mean, 68 vs. 68y Male: 86% vs. 83% | Exercise rehabilitation program (N=106) <ul style="list-style-type: none"> Type: treadmill walking Frequency: 3x/week Session duration: 15' first month; +5' every month until 40' Intensity: at an initial grade of 50% of the final work load attained during the baseline graded treadmill test; +/- 3.2 km/h Progression: increased by 10% every 6 weeks up to 80% during the final 6 weeks of the exercise program Program duration: 6 months Supervision: exercise physiologists and nurses Individual/group: not reported vs. Advice (N=36): encouraged to walk more on their own | <u>Walking distance:</u> Maximum walking time (sec.): <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 431 vs. 386 2 months: 651 vs. 469 4 months: 711 vs. 436 6 months: 746 vs. 446 ANOVA test-effect: $p < 0.001$ Pain-free walking time (sec.): <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 189 vs. 146 2 months: 333 vs. 225 4 months: 382 vs. 213 6 months: 411 vs. 218 ANOVA test-effect: $p < 0.001$ <u>Quality of life:</u> Not reported <u>Mortality:</u> No mortality <u>Vascular interventions:</u> 1 below-knee amputation, not reported in which group | <ul style="list-style-type: none"> High risk of bias: unclear blinding of outcome assessors, high drop-out rate (25% at 6 months), excluded from analysis 26 vs. 9 patients did not complete the study and were excluded from analysis. Exercise group: disinterest in continuing (10), adverse events (7), lack of transportation (7), moved (2). Advice group: disinterest in continuing (4), adverse events (3), lack of transportation (2) Adherence to exercise was 74±33% during the entire study, as patients completed an average of 53±24 sessions out of a possible 72 scheduled. Exercise adherence progressively declined from the first two months (86±25%) to the final two months (63±42%) |
| Gardner 2014 | <ul style="list-style-type: none"> Design: RCT | Patients with symptomatic | Supervised exercise (N=60) | <u>Walking distance:</u> | <ul style="list-style-type: none"> Unclear risk of bias: |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|----------|--|---|---|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Source of funding: Supported by National Institute on Aging (R01-AG-24296), Oklahoma Center for Advancement of Science and Technology (HR09-035), and OUHSC General Clinical Research Center (M01-RR-14467) from National Center for Research Resources; no Col • Setting: single university centre, US • Duration of study: Oct 2006 – Jul 2012; median follow-up not reported; follow-up until 3 months • Sample size: N=180; 0 excluded directly after randomisation | <p>PAD were included in this study if they met the following criteria: (1) a history of ambulatory leg pain; (2) ambulatory leg pain confirmed by treadmill exercise; and (3) an ABI ≤ 0.908 at rest or ≤ 0.73 after exercise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 65 vs. 67 vs. 65y • Male: 48% vs. 52% vs. 60% | <p>- Type: treadmill walking - Frequency: 3x/week - Session duration: 15' - Intensity: speed of 3.2 km/h and grade equal to 40% of the highest work load achieved during the baseline maximal treadmill test; walking until mild-to-moderate claudication pain</p> <p>- Progression: duration increased until 40' - Program duration: 3 months - Supervision: not reported - Individual/group: not reported</p> <p>vs.</p> <p>Home exercise (N=60): 3 months of intermittent walking to mild-to-moderate claudication pain 3 days per week at a self-selected pace, in which exercise duration was progressively increased from 20 to 45 minutes per session. Patients wore the step activity monitor during each exercise session, and returned the monitor and a logbook to the research staff at the end of week 1, 4, 8, and 12. During these brief 15-minute meetings, monitor data were downloaded, results were reviewed, and feedback was provided for the upcoming month of training</p> | <p>Maximum walking time (sec.): - Baseline: 356 vs. 380 vs. 464 - Post-test: 547 vs. 490 ($p < 0.05$ in favour of unsupervised exercise) vs. 486</p> <p>Pain-free walking time (sec.): - Baseline: 193 vs. 195 vs. 205 - Post-test: 363 vs. 300 vs. 222</p> <p><u>Quality of life:</u> MOS SF-36: - Physical function: significant difference post-test for supervised and unsupervised exercise vs. no exercise ($p = 0.012$) - No results reported for the 7 other domains</p> <p><u>Mortality:</u> No mortality</p> <p><u>Vascular interventions:</u> 1 leg revascularisation in the home-based exercise group</p> | <p>unclear allocation concealment, unclear blinding of outcome assessors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selective reporting for QOL • 8 vs. 7 vs. 9 patients did not complete FU due to personal decisions (7 vs. 6 vs. 7), stroke (1 vs. 0 vs. 1), leg revascularisation (0 vs. 1 vs. 0) or MI (0 vs. 0 vs. 1). These patients were included in the analysis: missing data were imputed using the NCCS missing data program • Exercise sessions completed: 81.7% vs. 80.6% • Population not representative (volunteers) |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|-------------|--|---|---|--|---|
| | | | vs. Attention control (N=60): light resistance training 3x/week without any walking exercise | | |
| Guidon 2013 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: supported by a grant from the Institutional Research Committee; no CoI • Setting: single centre, Ireland • Duration of study: Nov 2006 – Jun 2009; median follow-up not reported; follow-up until 1 year • Sample size: N=44; 0 excluded directly after randomisation | Fontaine Stage II (intermittent claudication) diagnosed by history of leg pain on exercise relieved by rest, classified by presence /absence of pulse/s, site of pain, ABI < 0.9 at rest and/or decrease in ankle pressure by 15mmHg or more after exercise, stable disease for 3 months and residing within the geographical catchment area of the hospital <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 67.0 vs. 67.1y • Male: 68% vs. 75% | Supervised exercise program (N=28) <ul style="list-style-type: none"> - Type: treadmill walking + lower limb strengthening - Frequency: 2x/week - Session duration: 60' (including warm-up and cool down); 30-40' exercise - Intensity: exercise at an intensity of 70-80% of their exercise test maximum or 70-80% predicted heart rate maximum if the exercise test was terminated due to the onset of ischaemic leg pain before predicted heart rate maximum was achieved; on the treadmill participants were encouraged to continue exercising until they were unable to continue due to leg pain - Progression: progressed by increasing resistance and/or time - Program duration: 12 weeks - Supervision: not reported - Individualised training vs. Usual care (N=16): ABI measurement, advice | <u>Walking distance:</u> Not reported <u>Quality of life:</u> Intermittent Claudication Questionnaire: - Baseline (mean): 34.11 vs. 33.83 - 12 weeks: 24.4 vs. 30.4 (p=0.066) - 1 year: 27.9 vs. 38.5 (p=0.058) MOS SF-36: - No significant difference after 12 weeks and 1 year - Physical functioning: o Baseline (mean): 36.1 vs. 37.7 o 12 weeks (mean): 39.9 vs. 38.5 o 1 year (mean): 39.3 vs. 36.5 - Role-physical: o Baseline (mean): 43.2 vs. 38.3 o 12 weeks (mean): 44.3 vs. 40.1 o 1 year (mean): 43.2 vs. 39.2 - Bodily pain: o Baseline (mean): 44.9 vs. 43.8 o 12 weeks (mean): 45.2 vs. 41.5 o 1 year (mean): 46.1 vs. 39.97 - General health: o Baseline (mean): 44.9 vs. 43.6 o 12 weeks (mean): 44.1 vs. 44.2 o 1 year (mean): 41.6 vs. 42.8 - Vitality: o Baseline (mean): 48.97 vs. 46.6 o 12 weeks (mean): 51.2 vs. 46.9 o 1 year (mean): 48.6 vs. 45.9 - Social functioning: | <ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias: unclear allocation concealment (sealed envelopes), unclear blinding of outcome assessors, no ITT-analysis (differential dropouts (39% vs. 19%) not included in analysis) • Withdrawals: at 12 weeks N=11 in exercise group, N=2 in control group; at 1 year: N=11 exercise group; N=3 control group; all excluded from analysis |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|-------------|---|---|--|---|---|
| | | | regarding exercise and smoking cessation and review at scheduled out-patient clinic appointments | o Baseline (mean): 47.9 vs. 46.9 o 12 weeks (mean): 49.8 vs. 49.1 o 1 year (mean): 43.4 vs. 43.7 - Role-emotional: o Baseline (mean): 48.6 vs. 42.3 o 12 weeks (mean): 49.0 vs. 49.2 o 1 year (mean): 45.1 vs. 41.95 - Mental health: o Baseline (mean): 50.3 vs. 48.8 o 12 weeks (mean): 51.5 vs. 49.8 o 1 year (mean): 50.8 vs. 48.6 <u>Mortality:</u> Not reported <u>Vascular interventions:</u> Stent insertion: 0 vs. 1 | |
| Hodges 2008 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: not reported • Setting: vascular outpatients clinic, UK • Duration of study: not reported; follow-up until 12 weeks • Sample size: N=28; 0 excluded directly after randomisation | Patients with PAD, confirmed by an ABI <0.9 at rest <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 68y • Male: ? | Supervised exercise (N=14) <ul style="list-style-type: none"> - Type: treadmill walking - Frequency: 2x/week - Session duration: 30' exercise, 45' session - Intensity: walking until stage 3-4 on PAD pain scale; 3.2 km/h at 75% of initial grade achieved during the exercise test - Progression: not stated - Program duration: 12 weeks - Supervision: not stated - Individual/group: not stated - Further exercise session at home vs. Advice (N=14): were told to walk as often as possible, but given no exercise regime to follow | <u>Walking distance:</u> Maximum walking time (sec.): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 390 vs. 407 - 6 weeks: 701 vs. 416 (p<0.001) - 12 weeks: 700 vs. 456 (p<0.001) <u>Quality of life:</u> Not reported <u>Mortality:</u> Not reported <u>Vascular interventions:</u> Not reported | <ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias: unclear allocation concealment and blinding of outcome assessors • Apparently no loss to FU; though attrition is not described it is assumed to be likely that there was no loss of the small number of included patients across a limited time-span, in addition, it was stated that 'there were no changes in medication in any of the patients during the trial' • No data on compliance |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|-------------|--|--|--|--|---|
| Kakkos 2005 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: not reported • Setting: single centre, UK • Duration of study: not reported; follow-up until 12 months • Sample size: N=34; 0 excluded directly after randomisation | <p>Patients with stable intermittent claudication for longer than 6 months due to SFA occlusion ≥ 6 cm in length on ultrasound and/or angiogram</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: 69 vs. 66y • Male: 92% vs. 89% | <p>Supervised exercise (N=12)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type: treadmill walking - Frequency: 3x/week - Session duration: 60' (50' exercise) - Intensity & progression: exercise was started at a low treadmill workload of 3.2 km/h, 0% grade. Patients walked until claudication pain become moderately severe, at which time they step off the treadmill and rest until claudication pain subsides. After the patient had walked 8–10 min at the initial workload, either the grade was increased by 1–2%, or the speed was increased by 0.8 km/h as tolerated - Program duration: 6 months - Supervision: physiotherapist - Individual/group: both possible - In addition, advised to exercise daily by walking as much as possible to near maximal pain <p>vs.</p> <p>Unsupervised exercise (N=9): advised to exercise daily by walking as much as possible to near maximal pain, for a period of at least 45'</p> <p>vs.</p> <p>Intermittent foot and calf</p> | <p><u>Walking distance:</u> Maximum pain distance on treadmill (median):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 145 vs. 135m - 6 weeks: 235 vs. 130m - 6 months: 220 vs. 140m (p<0.05) - 12 months: 270 vs. 135m (p<0.05) <p>Onset of pain distance on treadmill (median):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 60 vs. 70m - 6 weeks: 80 vs. 80m - 6 months: 70 vs. 70m - 12 months: 90 vs. 80m <p><u>Quality of life:</u> Intermittent Claudication Questionnaire:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Only figure presented <p>SF-36:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Physical functioning: <ul style="list-style-type: none"> o 6 weeks: 55 vs. 50 o 6 months: 65 vs. 60 o 12 months: 50 vs. 45 - Role-physical: <ul style="list-style-type: none"> o 6 weeks: 50 vs. 100 o 6 months: 50 vs. 75 o 12 months: 0 vs. 50 - Bodily pain: <ul style="list-style-type: none"> o 6 weeks: 64 vs. 54 o 6 months: 70 vs. 62 o 12 months: 62 vs. 51 - General health: <ul style="list-style-type: none"> o 6 weeks: 40 vs. 40 o 6 months: 35 vs. 40 o 12 months: 50 vs. 40 - Vitality: <ul style="list-style-type: none"> o 6 weeks: 65 vs. 60 o 6 months: 60 vs. 65 o 12 months: 50 vs. 50 | <ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias: unclear blinding of outcome assessors, high and differential attrition • Results of third group not reported here, because irrelevant to research question • One patient in the unsupervised exercise developed rest pain due to SFA occlusion of the contralateral leg, before his 6-month appointment and subsequently had a femoropopliteal bypass. Only one patient of this group withdrew at 1 year because he moved out of the area. Two patients randomised to supervised exercise withdrew their consent at week 6. Between week 6 and month 6, four additional patients stopped physiotherapy because of fatigue, GI bleeding, minor domestic leg injuries and bladder cancer, respectively. The latter patient, who developed acute leg ischaemia following his cancer operation and subsequently died and the patient with the leg injury did not have their walking distance assessed at 6 months. At 1 year two |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|--|--|---|--|---|---|
| | | | pneumatic compression (N=13) | - Social functioning: o 6 weeks: 78 vs. 78 o 6 months: 78 vs. 72 o 12 months: 89 vs. 89 - Role emotional: o 6 weeks: 33 vs. 33 o 6 months: 0 vs. 33 o 12 months: 0 vs. 67 - Mental health: o 6 weeks: 48 vs. 52 o 6 months: 56 vs. 44 o 12 months: 76 vs. 88 <u>Mortality:</u> One death in supervised exercise group (acute leg ischaemia following cancer operation) <u>Vascular interventions:</u> One patient in the unsupervised exercise developed rest pain due to SFA occlusion of the contralateral leg, before his 6-month appointment and subsequently had a femoropopliteal bypass | additional patients allocated to supervised exercise withdrew their consent • 4 (33%) vs. 0 vs. 4 (31%) patients excluded from analysis due to withdrawal or medical reasons |
| Murphy 2015 (Murphy 2012 for 6-months results) | <ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: sponsored primarily by the National Heart, Lung, and Blood Institute (grants HL77221 and HL081656); also financial support from Cordis/Johnson & Johnson, eV3, and Boston Scientific; Col reported in detail Setting: multicentre trial (N=29), US & Canada Duration of study: Apr 2007 – Jan 2011, median follow-up not reported; | Adults over 40 years of age with moderate-to-severe claudication that was due to aortoiliac PAD <ul style="list-style-type: none"> Age: mean, 65.9 vs. 62.3 vs. 65.2y Male: 56% vs. 60% vs. 69% | Supervised exercise in addition to optimal medical care (N=43) <ul style="list-style-type: none"> Type: treadmill walking Frequency: 3x/week Session duration: 60' Intensity: not reported Progression: not reported Program duration: 6 months Supervision: not reported Individual/group: not reported In addition, 1-year telephone-based maintenance program designed to promote exercise | <u>Walking distance:</u> Maximum walking time (min.): - Baseline: 5.6 vs. 5.7 - 18 months: 10.6 vs. 5.9 (p<0.001) Pain-free walking time (min.): - Baseline: 1.8 vs. 1.8 - Δ after 6 months: 5.8 vs. 1.2 (p<0.0001) - 18 months: 5.1 vs. 2.6 (p=0.03) <u>Quality of life:</u> Medical Outcomes Study Short Form-12: - Physical (mean): o Baseline: 33.6 vs. 32.3 o Δ after 6 months: 5.9 vs. 1.2 (p=0.047) o 18 months: 38.0 vs. 31.0 | <ul style="list-style-type: none"> High risk of bias: unclear allocation concealment, no ITT analysis (26% vs. 18% dropouts at 18 months not included in analysis) Blinded outcome assessors Selective reporting for QOL Results of stenting group not reported here, because irrelevant to research question. However, 8 of the originally 119 randomised patients were excluded because of slow |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|---|--|---|--|---|---|
| | <p>follow-up until 18 months</p> <ul style="list-style-type: none"> Sample size: N=111; 0 excluded directly after randomisation | | <p>adherence during the unsupervised phase of the study</p> <p>vs.</p> <p>Optimal medical care (N=22): home exercise counseling</p> <p>vs.</p> <p>Aortoiliac stenting in addition to optimal medical care (N=46)</p> | <p>o Δ after 18 months: 4.3 vs. -1.0 (p=0.03)</p> <p>- Mental (mean)</p> <p>o Baseline: 54.2 vs. 52.4</p> <p>o Δ after 6 months: -2.2 vs. -2.4 (p=0.81)</p> <p>Peripheral Artery Questionnaire:</p> <p>- Quality of life (mean):</p> <p>o Baseline: 46.4 vs. 43.9</p> <p>o Δ after 6 months: 17.3 vs. 0.8 (p=0.011)</p> <p>o 18 months: 60.3 vs. 49.4</p> <p>o Δ after 18 months: 13.3 vs. 5.8 (p=0.33)</p> <p><u>Mortality:</u></p> <p>One death in group with supervised exercise</p> <p><u>Vascular interventions:</u></p> <p>2 vs. 1 stenting</p> | <p>recruitment; these belonged to a 4th treatment group with the combination of supervised exercise and stenting, which was excluded from the analysis</p> <ul style="list-style-type: none"> Supervised exercise: 2 did not receive assigned intervention, 5 withdrew consent or were lost-to-follow-up, 3 out of visit window; 29 of 41 (71%) that received intervention attended at least 70% of their scheduled training sessions 18 month FU data available for 34 vs. 18 patients; treadmill data available for 32 vs. 15 patients: patients with missing data (26% vs. 18%) not analysed Discordant data between 2012 and 2015 publication |
| <p>Nicolai 2010 van Asselt 2011</p> | <ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: supported by a grant from The Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw); no Col Setting: outpatient vascular surgery clinics (N=11), the Netherlands Duration of study: Dec 2005 – May 2008; median follow-up not reported; | <p>Patients with PAD Fontaine stage II who were considered for conservative treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> Age: mean, 66.1 vs. 65.6 vs. 66.9y Male: 73% vs. 60% vs. 56% | <p>Supervised exercise (N=109)</p> <ul style="list-style-type: none"> Type: combination of interval walking, walking pattern improvement and enhancement, and strength Frequency: 2-3x/week Session duration: 30' Intensity: up to submaximal pain, short walking intervals Progression: tailored to the individual need Program duration: 12 months | <p><u>Walking distance:</u></p> <p>Absolute claudication distance (median):</p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 260 vs. 260m 3 months: 530 vs. 320m 6 months: 610 vs. 400m 9 months: 620 vs. 473m 12 months: 600 vs. 400m p<0.001 (repeated measurements ANOVA) <p>Functional claudication distance (median):</p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 150 vs. 150m | <ul style="list-style-type: none"> High risk of bias: 16% vs. 19% of patients excluded from analysis at 12 months In the SET group, 26 patients discontinued the program: 12 were lost to follow-up, 4 died, and the remaining 11 stopped SET for other reasons than satisfaction with the regained walking distance In the SET with feedback group, 3 patients did not |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|----------|--|-------------------------|---|---|--|
| | <p>follow-up until 12 months</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sample size: N=304; 0 excluded directly after randomisation | | <p>- Supervision: local physical therapist</p> <p>- Individual/group: not reported</p> <p>vs.</p> <p>Supervised exercise + feedback (N=93): same, but with accelerometer during normal life</p> <p>vs.</p> <p>Advice (N=102): verbal walking advice and a brochure distributed by the Patients Association of Vascular Diseases explaining exercise therapy</p> | <p>- 3 months: 380 vs. 230m</p> <p>- 6 months: 470 vs. 320m</p> <p>- 9 months: 493 vs. 380m</p> <p>- 12 months: 460 vs. 320m</p> <p>- p<0.001 (repeated measurements ANOVA)</p> <p><u>Quality of life:</u></p> <p>EQ5D (mean):</p> <p>- Baseline: 0.66 vs. 0.62 (p=0.51)</p> <p>- 3 months: 0.69 vs. 0.68 (p=0.50)</p> <p>- 6 months: 0.72 vs. 0.69 (p=0.40)</p> <p>- 9 months: 0.73 vs. 0.68 (p=0.03)</p> <p>- 12 months: 0.74 vs. 0.66 (p=0.03)</p> <p>SF-36:</p> <p>- Physical functioning:</p> <p>o Baseline: 52.8 vs. 52.4</p> <p>o 12 months: 65.1 vs. 59.0</p> <p>- Role-physical:</p> <p>o Baseline: 45.8 vs. 51.0</p> <p>o 12 months: 65.3 vs. 55.8</p> <p>- Bodily pain:</p> <p>o Baseline: 51.1 vs. 52.0</p> <p>o 12 months: 64.8 vs. 55.8</p> <p>- General health:</p> <p>o Baseline: 53.7 vs. 54.9</p> <p>o 12 months: 53.6 vs. 54.2</p> <p>- Vitality:</p> <p>o Baseline: 61.6 vs. 63.0</p> <p>o 12 months: 62.0 vs. 59.2</p> <p>- Social functioning:</p> <p>o Baseline: 77.1 vs. 79.9</p> <p>o 12 months: 81.7 vs. 75.4</p> <p>- Role emotional:</p> <p>o Baseline: 85.2 vs. 85.1</p> <p>o 12 months: 86.1 vs. 82.4</p> <p>- Mental health:</p> <p>o Baseline: 75.5 vs. 76.4</p> <p>o 12 months: 74.9 vs. 74.6</p> | <p>start with the study and 27 stopped the SET program, of whom 14 were lost to follow-up and 13 patients discontinued the program</p> <ul style="list-style-type: none"> • Data for 93, 76 and 83 patients were analysed. Patients were lost to FU or excluded because of: lack of motivation (3 vs. 5 vs. 7); medical reasons (9 vs. 9 vs. 8) or death (4 vs. 0 vs. 3) • The SET and SET + feedback groups were analysed together • Non-differential exclusion from analysis for similar reasons (16% vs. 19% at 12 months). Patients who discontinued the programme but were not lost to follow-up were analysed |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|----------------|---|---|---|---|---|
| | | | | <p><u>Mortality:</u> Supervised exercise: 4 patients died, no further specification Advice group: 3 patients died, no further specification</p> <p><u>Vascular interventions:</u> 9 patients (10.8%) of the WA group and 13 (7.7%) of both SET groups together underwent a peripheral vascular intervention due to worsening of complaints or dissatisfaction with the results of the exercise program (p=0.38)</p> | |
| Parmenter 2013 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: funded in part by the Tom Penrose Community and Service Grant of the ESSA; no Col • Setting: university centre, Australia • Duration of study: period and median follow-up not reported; follow-up until 24 weeks • Sample size: N=22; 0 excluded directly after randomisation | <p>Patients with intermittent claudication from PAD, aged 50 and older</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 78.8 vs. 70.3 vs. 71.1 • Male: 63% vs. 57% vs. 71% | <p>Supervised high-intensity progressive resistance training (N=8)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type: resistance training (three sets of eight repetitions of weight lifting exercises for seven major muscle groups) - Frequency: 3x/week - Session duration: not reported - Intensity: 50% of peak strength determined at baseline - Progression: increased over four sessions until 80% - Program duration: 6 months - Supervision: exercise physiologist - Individual/group: not reported <p>vs.</p> <p>Supervised low-intensity resistance training (N=7):</p> | <p><u>Walking distance:</u> Onset of pain distance on 6MWT (mean):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: H-PRT 113m, L-RT 259m, control 183m - 24 weeks: 190 vs. 256 vs. 138m - Δ after 24 weeks: 76.7 vs. -1.7 vs. -20.2% (p=0.37 for group by time analysis) <p><u>Quality of life:</u> Not reported</p> <p><u>Mortality:</u> Not reported</p> <p><u>Vascular interventions:</u> Not reported</p> | <ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias: 2/22 (9%) drop-outs not included in analysis • No significant difference between groups for exercise adherence (p=0.29), although walking adherence in the control group was self-reported • 2 patients did not complete final outcome testing, unclear from which group and for what reasons • Significant baseline difference in age between H-PRT and control group, causing a significant baseline difference in 6MWD |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|-----------|--|--|--|---|---|
| | | | <p>same, but initial intensity at 20% of peak strength determined at baseline and increased each session in 2% increments until 30%</p> <p>vs.</p> <p>Usual care (N=7): instructed to walk outside unsupervised at their usual walking speed to maximum pain levels tolerable, rest, and repeat for up to 30 minutes (not including rest) three times per week</p> | | |
| Parr 2009 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: not reported; Col not reported • Setting: 2 vascular centres, South-Africa • Duration of study: period and median follow-up not reported; follow-up until 6 weeks • Sample size: N=31; 1 excluded directly after randomisation (one who was randomised to the control group refused and was excluded) | <p>Patients with PAD and intermittent claudication</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 57 vs. 66 vs. 62y • Male: 63% vs. 77% vs. 63% | <p>Conventional exercise rehabilitation (N=8)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type: treadmill walking + circuit training - Frequency: 3x/week - Session duration: 45' - Intensity: at a speed that produced claudication pain within 5 - 10' - Progression: increased weekly by increasing speed or gradient - Program duration: 6 weeks - Supervision: not reported - Individual/group: not reported <p>vs.</p> <p>Upper body strength training (N=9): 15 repetitions of exercises on 10 upper body weight plated machines and 30 repetitions of 4 upper</p> | <p><u>Walking distance:</u> Graded treadmill exercise test:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maximum pain distance (mean): <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: CER 290m, UBST 390m, control 460m o 6 weeks: 485 vs. 399 vs. 430m o %Δ after 6 weeks: 93.9 vs. 7.0 vs. 7.3%, p<0.05 (CER vs. control) - Onset of pain distance (mean): <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: 125 vs. 128 vs. 175m o 6 weeks: 255 vs. 202 vs. 175m o %Δ after 6 weeks: 162 vs. 157 vs. 13.7% <p><u>Quality of life:</u> Not reported</p> <p><u>Mortality:</u> Not reported</p> <p><u>Vascular interventions:</u> 2 underwent peripheral vascular angioplasty before re-testing, but unclear in which group</p> | <ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias: unclear allocation concealment and blinding of outcome assessors; high attrition rate (16%) after only 6 weeks post-randomisation, excluded from analysis, unclear from which group(s) • 5 drop-outs: 1 suffered a stroke, 2 underwent peripheral vascular angioplasty before re-testing, 1 suffered a muscle tear and 1 was diagnosed with cancer: unclear from which groups • Originally randomised numbers not stated (only numbers after excluding drop-outs reported) |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|------------------------------|--|--|---|--|---|
| | | | body dumbbell exercises (weight of 1.5 kg) vs. Advice (N=8): advised to 'walk as much as possible at home' | | |
| Patterson 1997 Pinto 1997 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: supported by grant #9307853S from the American Heart Association, Rhode Island Affiliate; Col not reported • Setting: single university centre, US • Duration of study: period and median follow-up not reported; follow-up until 6 months • Sample size: N=60; 5 excluded directly after randomisation | Patients between the ages of 50 and 75 with arterial claudication symptoms of greater than 3-months' duration <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 67.9 vs. 70.3y • Male: 59% vs. 46% | Supervised exercise (N=27) <ul style="list-style-type: none"> - Type: treadmill walking + aerobic exercise - Frequency: 3x/week - Session duration: 60' - Intensity: initial treadmill speed and grade was determined from entry treadmill testing data - Progression: recalculated at 2-week intervals - Program duration: 12 weeks - Supervision: not reported - Individual/group: not reported - Weekly lectures relating to peripheral vascular disease vs. Home exercise (N=28): weekly lectures + instructed to walk a minimum of three times a week at home to tolerance, for a period of 20 to 40 minutes; weekly exercise logs | <u>Walking distance:</u> Maximum walking time (min.): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 5.8 vs. 5.9 - Post-test: 12.9 vs. 9.6 (p<0.05) - 6 months: 13.3 vs. 8.6 (p<0.05) Pain-free walking time (min.): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 3.8 vs. 3.8 - Post-test: 11.5 vs. 6.8 (p<0.05) - 6 months: 11.0 vs. 6.6 (p<0.05) <u>Quality of life:</u> MOS SF-36: no significant difference after 12 weeks and 6 months <ul style="list-style-type: none"> - Physical functioning: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: 43 vs. 41 o Post-test: 52 vs. 53 o 6 months: 56 vs. 54 - Role-physical: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: 45 vs. 30 o Post-test: 44 vs. 49 o 6 months: 49 vs. 45 - Bodily pain: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: 53 vs. 51 o Post-test: 64 vs. 61 o 6 months: 62 vs. 64 - General health: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: 64 vs. 60 o Post-test: 65 vs. 62 o 6 months: 64 vs. 64 - Vitality: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: 52 vs. 46 | <ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias: unclear randomisation method, allocation concealment and blinding of outcome assessors; high attrition (42%), excluded from analyses • Discordant data on quality of life between two publications; data of Patterson 1997 reported here • 5 excluded directly after randomisation: 3 (refusal, other medical conditions, schedule conflict) vs. 2 (schedule conflicts) • Patients were lost to the study during the interventions for medical reasons (10), refusal (7), death (2), and transportation and job factors (3), evenly divided between groups • Adherence: mean exercise sessions per week 2.6 vs. 3.8 (p<0.001). The supervised exercise group had an adherence rate of 88% of sessions. Mean |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|------------------------------|---|--|---|--|---|
| | | | | <p>o Post-test: 53 vs. 57 o 6 months: 54 vs. 55 - Social functioning: o Baseline: 81 vs. 80 o Post-test: 87 vs. 82 o 6 months: 81 vs. 88 - Role emotional: o Baseline: 71 vs. 76 o Post-test: 72 vs. 74 o 6 months: 70 vs. 77 - Mental health: o Baseline: 72 vs. 70 o Post-test: 74 vs. 77 o 6 months: 72 vs. 78</p> <p><u>Mortality:</u> 2 deaths in supervised exercise group</p> <p><u>Vascular interventions:</u> No patients required intervention for lower extremity ischemia during the study or in the follow-up period</p> | <p>duration of walking/week: 0.8 h/w vs. 1.6 h/w (p<0.001)</p> |
| <p>Regensteiner 1997</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: Denver Veterans Administration Hospital; CoI not reported • Setting: single centre, US • Duration of study: period and median follow-up not reported ; follow-up until 3 months • Sample size: N=20; 0 excluded directly after randomisation | <p>Patients with disabling intermittent claudication</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 65 vs. 64y • Male: not reported | <p>Hospital-based exercise program (N=10)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type: treadmill walking - Frequency: 3x/week - Session duration: 35', gradually increased to 50' - Intensity: walking up to mild-moderate pain - Progression: speed and grade gradually increased - Program duration: 3 months - Supervision: cardiovascular rehabilitation nurse (hospital-based) - Individual/group: not reported <p>vs.</p> | <p><u>Walking distance:</u> Maximum walking time (min.): - Baseline: 4.6 vs. 6.2 - Post-test: 10.9 vs. 6.5 (p<0.05)</p> <p>Pain-free walking time (min.): - Baseline: 2.0 vs. 2.3 - Post-test: 5.0 vs. 2.9</p> <p><u>Quality of life:</u> MOS SF-20: no p-values <0.05 between groups</p> <p>- Physical functioning: o Baseline: 52 vs. 61 o 3 months: 72 vs. 71</p> <p>- Social function: o Baseline: 58 vs. 61 o 3 months: 60 vs. 55</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias: unclear randomisation method, allocation concealment and blinding of outcome assessors • All patients in both groups completed 36 sessions of exercise training • 0 attrition |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|----------------|---|--|---|---|---|
| | | | <p>Home-based exercise program (N=10): detailed exercise walking prescription; 3x/week; as rapid a rate as possible; 35', gradually increased to 50'; walking up to mild-moderate pain + weekly contact for encouragement</p> | <p>- Role function: o Baseline: 65 vs. 65 o 3 months: 63 vs. 66</p> <p>- Well-being: o Baseline: 67 vs. 57 o 3 months: 65 vs. 54</p> <p>- Overall health: o Baseline: 45 vs. 50 o 3 months: 56 vs. 40</p> <p><u>Mortality:</u> Not reported</p> <p><u>Vascular interventions:</u> Not reported</p> | |
| Sanderson 2006 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: funded by a project grant from the National Heart Foundation (Australia); no CoI • Setting: multicentre trial, Australia • Duration of study: period and median follow-up not reported; follow-up until 6 weeks • Sample size: N=43; 1 excluded directly after randomisation | <p>Patients with a reduced ABI (<0.9) in at least one limb and a documented history (>1 year) of intermittent claudication</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 62 vs. 65 vs. 61y • Male: 62% vs. 53% vs. 57% | <p>Supervised treadmill training (N=13)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type: treadmill walking - Frequency: 3x/week - Session duration: - Intensity: ten 2-minute bouts of exercise, with each bout separated by 2' of rest; training intensity corresponded to a workload that elicited an oxygen uptake (VO₂) equal to 80% of the peak value measured during the baseline incremental walking - Progression: during the last 3 weeks of training, the intensity was increased to the maximum workload achieved during the baseline test - Program duration: 6 weeks - Supervision: not reported - Individual/group: not reported | <p><u>Walking distance:</u> Maximum walking time (sec.): - Δ post vs. pre-test: mean difference 240 vs. 48 vs. -10 (p<0.05 treadmill vs. cycling and vs. advice)</p> <p>Pain-free walking time (sec.): - Pre-test: 412 vs. 271 vs. 391 - Post-test: 607 vs. 263 vs. 446 (p<0.05 treadmill vs. cycling and vs. advice) - Δ post vs. pre-test: mean difference 195 vs. -8 vs. 55</p> <p><u>Quality of life:</u> Not reported</p> <p><u>Mortality:</u> Not reported</p> <p><u>Vascular interventions:</u> Not reported</p> | <ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias: unclear sequence generation and allocation concealment, unclear blinding of outcome assessors; drop-out (1/13, 8%) for work-related reasons excluded from analysis • Subjects in the treadmill group completed a similar number of training sessions (16.6 ± 1.0) as those in the cycle group (17.0 ± 2.3), exercise data for the advice group not given • One subject in the treadmill training group withdrew after 1 week of training because of work-related commitments, and was excluded from all analyses |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|-------------|--|---|---|--|--|
| | | | vs. Supervised cycle training (N=15): same, but cycling vs. Advice (N=14): advice concerning the need to stop smoking and to exercise | | |
| Savage 2001 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: Supported in part by grant RR-109 from the General Clinical Research Center, University of Vermont College of Medicine and by the Medical Research Council of Canada (Dr. Brochu), and American Heart Association (Vermont affiliate) grant #94-6262S; Col not reported • Setting: 3 outpatient vascular surgery clinics, US • Duration of study: period and median follow-up not reported; follow-up until 6 months • Sample size: N=21; 0 excluded directly after randomisation | Patients older than 50 years of age with a clinical diagnosis of intermittent claudication <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 66.4 vs. 66.1y • Male: 73% vs. 70% | Supervised exercise program (N=11) <ul style="list-style-type: none"> - Type: treadmill walking - Frequency: 3x/week - Session duration: 15' first 2 weeks - Intensity: constant pace of 2 mph at 60% of the maximal grade achieved during the patients' entry stress test - Progression: +5' every 2 weeks until 40' - Program duration: 12 weeks, thereafter home-based exercise - Supervision: not reported - Individual/group: not reported vs. Home-based exercise program (N=10): instructed to exercise at least 3 times weekly, specifically walking to the point of intense pain, resting, then continuing for a total duration of 15 minutes of walking. Subjects were instructed to gradually | <u>Walking distance:</u> Maximum pain distance on treadmill (mean): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 522 vs. 532m - 3 months: 833 vs. 737m (p>0.05) - 6 months: 742 vs. 715m (p>0.05) Onset of pain distance on treadmill (mean): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 241 vs. 183m - 3 months: 457 vs. 226m (p<0.01) - 6 months: 484 vs. 263m (p>0.05) <u>Quality of life:</u> MOS SF-36: no significant difference after 3 and 6 months <ul style="list-style-type: none"> - Physical functioning: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: 54 vs. 45 o 3 months: 60 vs. 61 o 6 months: 56 vs. 54 - Role-physical: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: 84 vs. 47 o 3 months: 77 vs. 68 o 6 months: 84 vs. 47 - Bodily pain: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: 59 vs. 50 o 3 months: 70 vs. 72 o 6 months: 65 vs. 64 - General health: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: 71 vs. 67 | <ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias: unclear randomisation method, allocation concealment and blinding of outcome assessors • No information on compliance • No information on attrition, likely 0 attrition because of small sample size and short follow-up |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|---------------|--|--|--|--|--|
| | | | increase the duration to a total of 40 minutes of walking + once a month telephone contact with nurse to discuss program | o 3 months: 64 vs. 65 o 6 months: 66 vs. 65 - Vitality: o Baseline: 66 vs. 49 o 3 months: 68 vs. 47 o 6 months: 63 vs. 52 - Social functioning: o Baseline: 91 vs. 85 o 3 months: 92 vs. 90 o 6 months: 91 vs. 85 - Role emotional: o Baseline: 97 vs. 75 o 3 months: 82 vs. 81 o 6 months: 71 vs. 74 - Mental health: o Baseline: 79 vs. 83 o 3 months: 82 vs. 74 o 6 months: 73 vs. 65 <u>Mortality:</u> Not reported <u>Vascular interventions:</u> Not reported | |
| Schlager 2012 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: none; no CoI • Setting: single university centre, Austria • Duration of study: Nov 2007 – Nov 2010; median follow-up not reported; follow-up until 12 months • Sample size: N=53; 0 excluded directly after randomisation | PAD patients with intermittent claudication lasting longer than 2 weeks <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 68.4 vs. 70.7y • Male: 67% vs. 58% | Supervised exercise therapy (N=27) <ul style="list-style-type: none"> - Type: intermittent walking - Frequency: 2x/week - Session duration: 35' - Intensity: walking speed that elicits claudication symptoms within 3 to 5' - Progression: increased by 5' every session until 50' - Program duration: 6 months - Supervision: physiotherapist - Individual/group: not reported vs. | <u>Walking distance:</u> Maximum pain distance on treadmill (median): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 101.5 vs. 84.5m - 3 months: 115 vs. 104m - 6 months: 132.5 vs. 100m - 12 months: 177 vs. 100m <u>Quality of life:</u> Not reported <u>Mortality:</u> One death in each group, unrelated to intervention <u>Vascular interventions:</u> | <ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias: unclear allocation concealment • Blinded outcome assessors • No information on compliance • No attrition apart from 1 death in each group |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|--------------|---|---|---|---|--|
| | | | Best medical treatment (N=26): detailed information on PAD and risk factor management and educative brochures on life style modification with respect to exercise and dietary habits | Not reported | |
| Stewart 2008 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: not reported; Col not reported • Setting: single centre, UK • Duration of study: period and median follow-up not reported; follow-up until 6 months • Sample size: N=60; 0 excluded directly after randomisation | Patients with a history of at least 3 months of exercise-induced calf or buttock pain who were attending a hospital vascular surgery clinic and not undergoing a revascularization procedure <ul style="list-style-type: none"> • Age: mean, 68 vs. 68y • Male: 67% vs. 73% | Supervised exercise (N=30) <ul style="list-style-type: none"> - Type: exercise circuit (mainly calf muscle) - Frequency: 2x/week - Session duration: 60' (40' exercise) - Intensity: until intolerable claudication - Progression: not reported - Program duration: 3 months + 3 months unsupervised exercise - Supervision: not reported (hospital-based) - Individual/group: not reported vs. Exercise advice (N=30): no further details | <u>Walking distance:</u> Maximum pain distance on treadmill (median): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 108.5 vs. 72.5m - 3 months: +93% vs. ? (p=0.03) - 6 months: +100% vs. ? (p=0.116) Onset of pain distance on treadmill (median): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 56 vs. 47.5m - 3 months: +89% vs. ? (p<0.001) - 6 months: +108% vs. ? (p=0.001) <u>Quality of life:</u> Not reported <u>Mortality:</u> 1 fatal stroke in supervised exercise group <u>Vascular interventions:</u> One patient in the supervised exercise group developed an arterial ulcer and underwent revascularization | <ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias: unclear sequence generation and allocation concealment, unclear blinding of outcome assessors; 8.3% attrition excluded from analysis • 56 patients available for follow-up at 3 months; 1 fatal stroke in supervised group; 2 patients withdrew with aggravated back injuries, 1 patient from each group; further 1 patient from the control group withdrew without giving a reason, and 5 patients were not available for follow-up at 6 months: one patient in the supervised exercise group developed an arterial ulcer and underwent revascularization, one patient in the control group suffered a no-fatal stroke and was unable to attend follow-up, and 3 patients withdrew without giving reasons • Patients without available |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|-----------|---|---|---|--|---|
| | | | | | FU data were excluded from analysis • Mean attendance of 19 of 24 classes (range 11-24) |
| Tew 2009 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: none; CoI not reported • Setting: single centre, UK • Duration of study: period and median follow-up not reported; follow-up until 12 weeks • Sample size: N=57 recruited; 0 excluded directly after randomisation | Patients with stable intermittent claudication of at least 12 months duration <ul style="list-style-type: none"> • Age: 69 vs. 70y • Male: not reported | Supervised exercise (N=27) <ul style="list-style-type: none"> - Type: arm-crank exercise training - Frequency: 2x/week - Session duration: 40' (20' exercises) - Intensity: at 60–70% of the peak work rate achieved in the initial incremental arm-crank assessment - Progression: individually progressed - Program duration: 12 weeks - Supervision: not reported - Individual/group; not reported vs. Advice (N=24): informed of the benefits of an active lifestyle | <u>Walking distance:</u> Maximum pain distance on treadmill (mean): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 496 vs. 600m - 12 weeks: 661 vs. 626m (p=0.011 for group by time interaction) Onset of pain distance on treadmill (mean): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 147 vs. 177m - 12 weeks: 225 vs. 192 m (p=0.035 for group by time interaction) <u>Quality of life:</u> Not reported <u>Mortality:</u> One patient died of a heart attack (unclear from which group) <u>Vascular interventions:</u> One patient developed a lower limb ulcer that required revascularization surgery (unclear from which group) | <ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias: unclear allocation concealment and blinding of outcome assessors; 10.5% attrition excluded from analysis at only 3 months of FU • Unclear if withdrawals were after randomisation, but seems likely • Two withdrew from the exercise group, and four withdrew from the control group and were excluded from analysis: one patient died of a heart attack, one developed a lower limb ulcer that required revascularization surgery, one was identified as having a popliteal artery aneurysm, and one returned to full-time employment; the remaining two patients cited a lack of time as their reason for withdrawal (reasons per group not reported) • Compliance to the supervised exercise programme was 97% |
| Tisi 1997 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: not reported; CoI not reported • Setting: single centre, UK | Patients with stable claudication and exercise-limiting calf pain on walking of at least 6 months' | Supervised exercise (N=22) <ul style="list-style-type: none"> - Type: series of active and passive leg exercises + encouragement to daily | <u>Walking distance:</u> Maximum pain distance on treadmill (median): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 104 vs. 110m | <ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias: unclear randomisation method, allocation concealment and blinding |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|---------------------|---|--|--|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Duration of study: period and median follow-up not reported; follow-up until 12 months Sample size: N=67; 0 exclusions directly after randomisation | duration <ul style="list-style-type: none"> Age: mean, 69.3 vs. 66.2y Male: 69% vs. 60% | exercise for at least 45' at home + daily walks of at least 1 mile <ul style="list-style-type: none"> Frequency: 1x/week Session duration: 60' Intensity: not reported Progression: not reported Program duration: 4 weeks Supervision: physiotherapist Group classes vs. Advice (N=17): standard leaflet advising on weight loss, smoking and exercise vs. Percutaneous transluminal angioplasty (N=28) | <ul style="list-style-type: none"> - 3 months: 182 vs. 109m (p<0.05) - 6 months: 166 vs. 93m (p<0.05) - 12 months: 175 vs. 126m Onset of pain distance on treadmill (median): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 70 vs. 80m - 3 months: 106 vs. 75m (p<0.05) - 6 months: 94 vs. 77m - 12 months: 112 vs. 107m <u>Quality of life:</u> Not reported <u>Mortality:</u> Not reported <u>Vascular interventions:</u> Not reported | of outcome assessors <ul style="list-style-type: none"> Results of angioplasty group not reported here, because irrelevant to research question All patients in the exercise group attended all four physiotherapy training sessions, apart from one patient who missed two sessions due to an exercise-induced Achilles tendon strain The mean number of weekly exercise sessions (presumably in the supervised exercise group) self-reported was 6.3 at 3 months, 5.6 at 6 months and 4.9 at 12 months |
| Treat-Jacobson 2009 | <ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: supported with funding from the American Heart Association Northland Affiliate: Scientist Development Grant # 0235454Z (Treat-Jacobson, PI), from the 2004–2005 Fesler Lampert Chair of Aging Studies Award, and from the University of Minnesota Academic Health Center Clinical Research Scholar Award. Dr Leon is partially supported by the Henry L Taylor Professorship in Exercise Science and Health | Patients with lifestyle-limiting claudication <ul style="list-style-type: none"> Age: mean, 64 vs. 64 vs. 71.9 vs. 70y Male: 80% vs. 64% vs. 58% vs. 88% | Arm-ergometry (N=12) + daily exercise record <ul style="list-style-type: none"> Frequency: 3x/week Session duration: 70' (60' exercises) Intensity: modified to maintain a RPE of 13–15 out of 20 using the Borg RPE scale 6–20 Progression: after 3 weeks of training, exercise intensity was increased to the work level in watts achieved during the baseline arm-ergometry test. Exercise time was progressively increased in each cycle by 1' every 2–3 weeks during the training period and rest | <u>Walking distance:</u> Maximum pain distance on treadmill (mean): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: arm-ergometry 422m, treadmill 483m, combination 441m, control 361m - Δ after 12 weeks: 182 vs. 295 vs. 217 vs. 45m (p=0.002, p<0.001 and p<0.001 vs. usual care) - Δ after 24 weeks: 240 vs. 294 vs. 110 vs. 73m (p=0.01, p=0.02 and p=0.73 vs. usual care) Onset of pain distance on treadmill (mean): <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: 133 vs. 200 vs. 174 vs. 119m - Δ after 12 weeks: 90 vs. 92 vs. 62 vs. 4m (p=0.03, p=0.20 and p=0.11 vs. usual care) | <ul style="list-style-type: none"> High risk of bias: unclear allocation concealment; 31% attrition excluded from analysis 4 patients withdrew before completing exercise training (2 from arm-ergometry group, 1 for family crisis, 1 for unrelated injury; 2 from treadmill walking group: 2 for family crisis); 41 patients completed 12 week testing; 31 patients completed the 24 week testing (arm-ergometry group: 1 lost to FU, 1 unrelated health problem; treadmill walking group: 2 |

| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|---------------|--|--|--|--|--|
| | <p>Enhancement; no Col</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting: single centre, US • Duration of study: 2003 – 2006; median follow-up not reported; follow-up until 24 weeks • Sample size: N=45; 0 exclusions directly after randomisation | | <p>periods were decreased to 1', for a maximal volume of 5' of exercise and 1' of rest for 60'</p> <p>- Program duration: 12 weeks</p> <p>- Supervision: not reported</p> <p>- Individual/group: not reported</p> <p>vs.</p> <p>Treadmill walking (N=13) + daily exercise record</p> <p>vs.</p> <p>Arm-ergometry and treadmill walking (N=12) + daily exercise record</p> <p>20' of intermittent arm-ergometry exercise utilizing a similar protocol as the arm-ergometry group, followed by 40' of intermittent treadmill walking, utilizing a similar protocol as the treadmill group</p> <p>vs.</p> <p>Usual care (N=8): specific, standardized, written walking instructions for claudication patients and a daily exercise record</p> | <p>- Δ after 24 weeks: 40 vs. 155 vs. 22 vs. 11m (p=0.01, p=0.11 and p=1.00 vs. usual care)</p> <p><u>Quality of life:</u> Not reported</p> <p><u>Mortality:</u> Not reported</p> <p><u>Vascular interventions:</u> Not reported</p> | <p>unrelated health problems; combined group: 3 unrelated health problems, 1 lost to FU; usual care group: 1 unrelated health problem, 1 lost to FU)8 vs. 9 vs. 8 vs. 6 patients were analysed at 24 weeks</p> <ul style="list-style-type: none"> • 61% participants from the exercise training group completed all 36 exercise sessions within 14 weeks; 12% completed all 36 sessions but took longer than 14 weeks; and 97% of participants completed at least 75% of the prescribed training sessions |
| Zwierska 2005 | <ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: supported by a grant from the British Heart Foundation (Grant | <p>Patients with stable intermittent claudication >12 months</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: median, 69 vs. 66 vs. 72y | <p>Leg training (N=37)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type: aerobic exercise - Frequency: 2x/week - Session duration: 40' (20' exercises) | <p><u>Walking distance:</u> Maximum pain distance on treadmill (mean): only figure</p> <p>Onset of pain distance on treadmill</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias: unclear randomisation method, allocation concealment and blinding of outcome assessors |

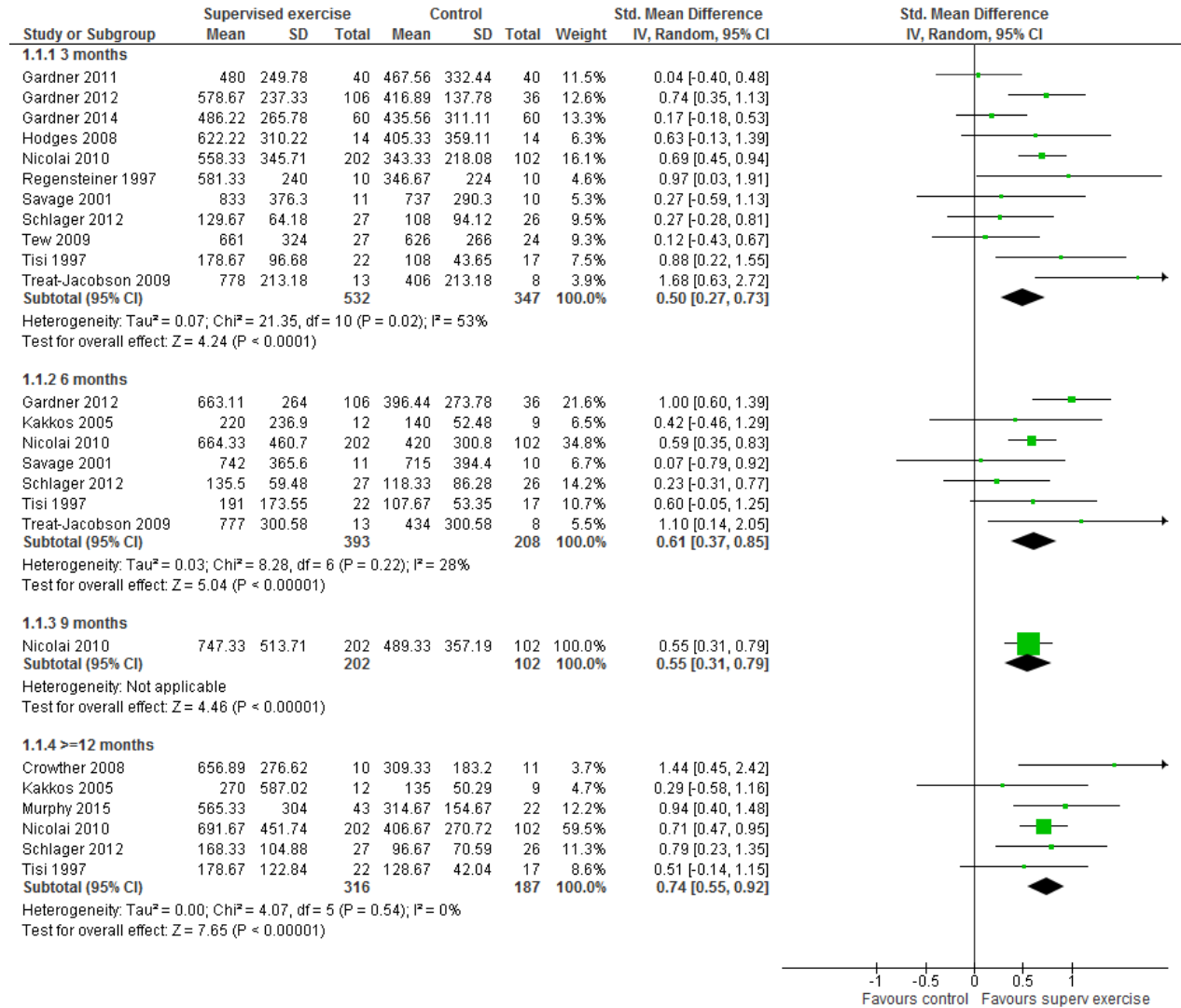
| Study ID | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention(s) | Results (supervised vs. unsupervised) | Comments |
|----------|--|-----------------------------|--|--|---|
| | PG/2000042)); no Col • Setting: single university centre, UK • Duration of study: period and median follow-up not reported; follow-up until 24 weeks • Sample size: N=104; 0 exclusions directly after randomisation | • Male: 81% vs. 79% vs. 73% | - Intensity: cycles of 2 minutes exercise at a crank rate of 50 rev/min, followed by 2 minutes rest - Progression: intensity adjusted every 6 weeks - Program duration: 24 weeks - Supervision: not reported - Individual/group: not reported vs. Arm training (N=34) vs. Advice (N=33): lifestyle advice, including encouragement to undertake regular exercise | (mean): - Baseline: 123 vs. 136 vs. 135m - 6 weeks: leg 140m, arm 161m, control 138m (p<0.01) - 12 weeks: 156 vs. 175 vs. 123m (p<0.01) - 18 weeks: 161 vs. 177 vs. 129m (p<0.01) - 24 weeks: 168 vs. 187 vs. 134m (p<0.01) <u>Quality of life:</u> Not reported <u>Mortality:</u> Not reported <u>Vascular interventions:</u> Not reported | • 4 withdrew from the arm group, 5 withdrew from the leg group, and 1 withdrew from the control group, primarily for medical reasons (not specified per group) • Analysis with last data carried forward • In the 94 patients who completed the 24-week intervention compliance with the twice-weekly training sessions was 99% • p-values are for change from baseline (within group) |

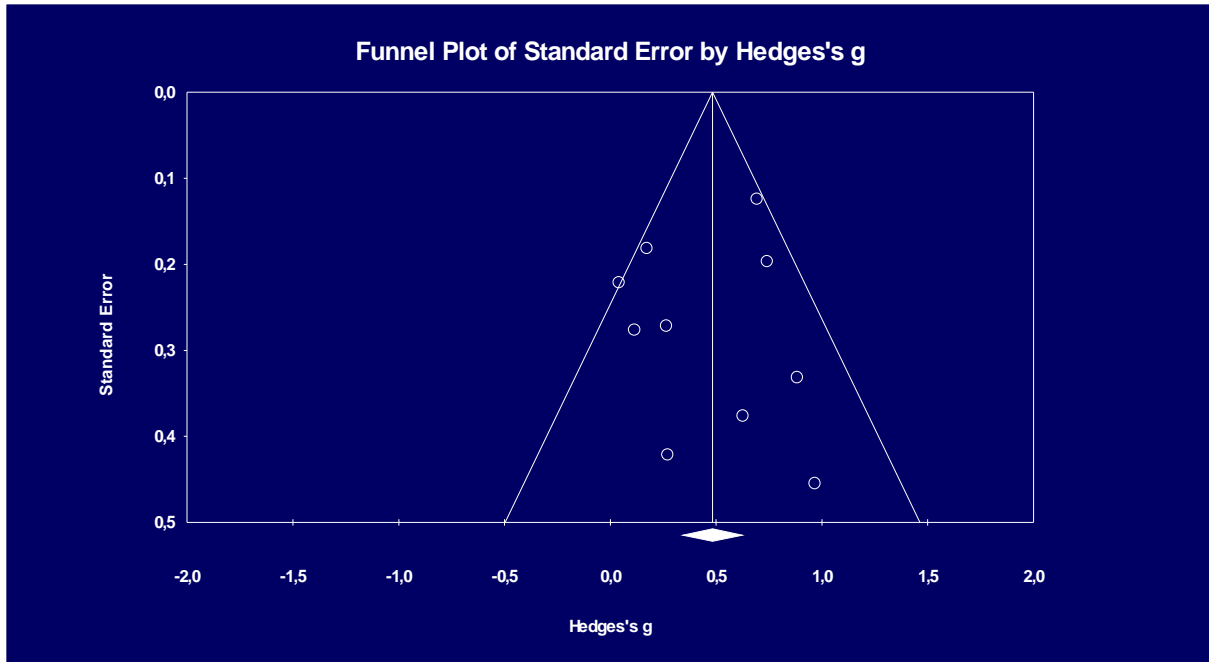


APPENDIX 6. FOREST PLOTS

MAXIMALE LOOPAFSTAND

ALLE STUDIES



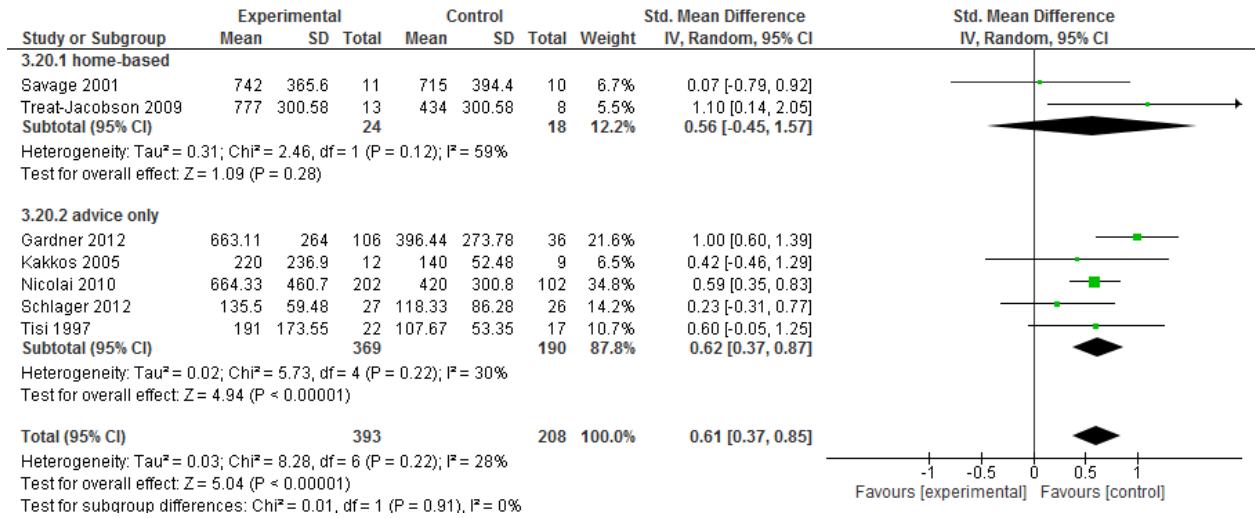


SUBGROEPEN COMPARATOR: 3 MAANDEN

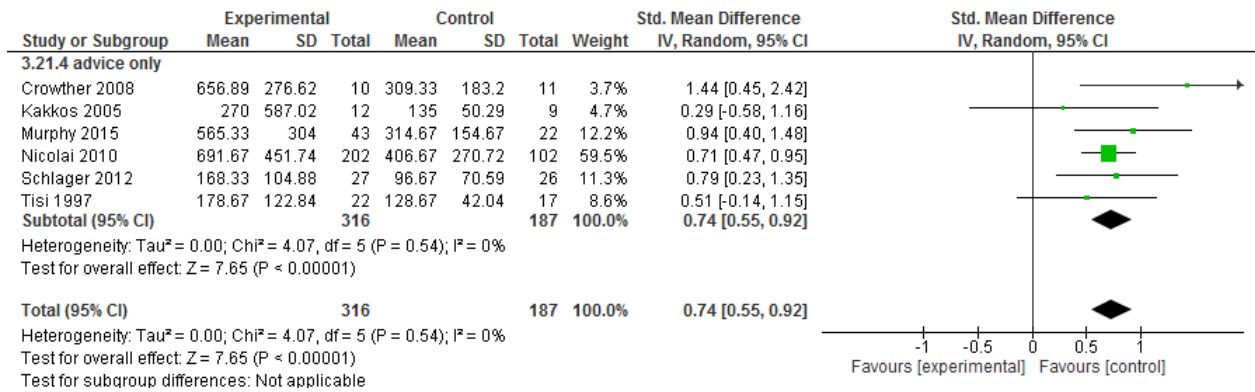
| Study or Subgroup | Experimental | | | Control | | | Weight | Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI | Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI |
|---|--------------|--------|------------|---------|--------|------------|---------------|--|--|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | | |
| 3.19.1 home-based | | | | | | | | | |
| Gardner 2011 | 480 | 249.78 | 40 | 467.56 | 332.44 | 40 | 27.2% | 0.04 [-0.40, 0.48] | |
| Gardner 2014 | 486.22 | 265.78 | 60 | 435.56 | 311.11 | 60 | 29.6% | 0.17 [-0.18, 0.53] | |
| Regensteiner 1997 | 581.33 | 240 | 10 | 346.67 | 224 | 10 | 14.5% | 0.97 [0.03, 1.91] | |
| Savage 2001 | 833 | 376.3 | 11 | 737 | 290.3 | 10 | 16.0% | 0.27 [-0.59, 1.13] | |
| Treat-Jacobson 2009 | 778 | 213.18 | 13 | 406 | 213.18 | 8 | 12.7% | 1.68 [0.63, 2.72] | |
| Subtotal (95% CI) | | | 134 | | | 128 | 100.0% | 0.46 [-0.00, 0.92] | |
| Heterogeneity: Tau ² = 0.15; Chi ² = 10.39, df = 4 (P = 0.03); I ² = 61% Test for overall effect: Z = 1.95 (P = 0.05) | | | | | | | | | |
| 3.19.2 advice only | | | | | | | | | |
| Gardner 2011 | 480 | 249.78 | 40 | 439.11 | 213.33 | 39 | 15.5% | 0.17 [-0.27, 0.62] | |
| Gardner 2012 | 578.67 | 237.33 | 106 | 416.89 | 137.78 | 36 | 18.1% | 0.74 [0.35, 1.13] | |
| Hodges 2008 | 622.22 | 310.22 | 14 | 405.33 | 359.11 | 14 | 7.0% | 0.63 [-0.13, 1.39] | |
| Nicolai 2010 | 558.33 | 345.71 | 202 | 343.33 | 218.08 | 102 | 27.3% | 0.69 [0.45, 0.94] | |
| Schlager 2012 | 129.67 | 64.18 | 27 | 108 | 94.12 | 26 | 11.9% | 0.27 [-0.28, 0.81] | |
| Tew 2009 | 661 | 324 | 27 | 626 | 266 | 24 | 11.6% | 0.12 [-0.43, 0.67] | |
| Tisi 1997 | 178.67 | 96.68 | 22 | 108 | 43.65 | 17 | 8.7% | 0.88 [0.22, 1.55] | |
| Subtotal (95% CI) | | | 438 | | | 258 | 100.0% | 0.52 [0.30, 0.74] | |
| Heterogeneity: Tau ² = 0.03; Chi ² = 9.51, df = 6 (P = 0.15); I ² = 37% Test for overall effect: Z = 4.58 (P < 0.00001) | | | | | | | | | |

Test for subgroup differences: Chi² = 0.05, df = 1 (P = 0.83), I² = 0%

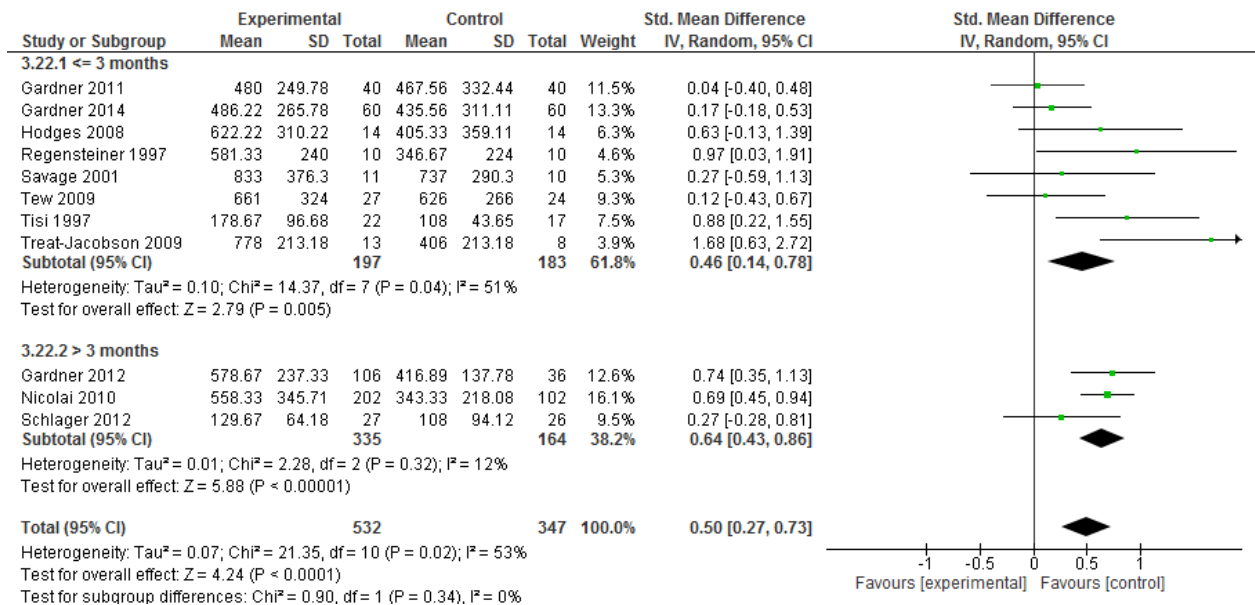
SUBGROEPEN COMPARATOR: 6 MAANDEN



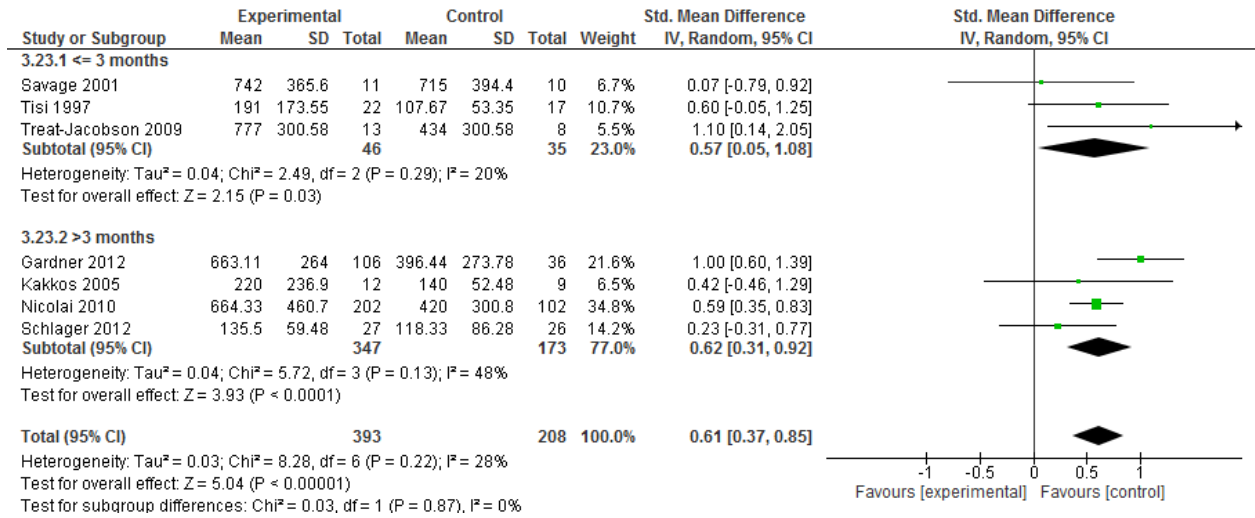
SUBGROEPEN COMPARATOR: 12 MAANDEN



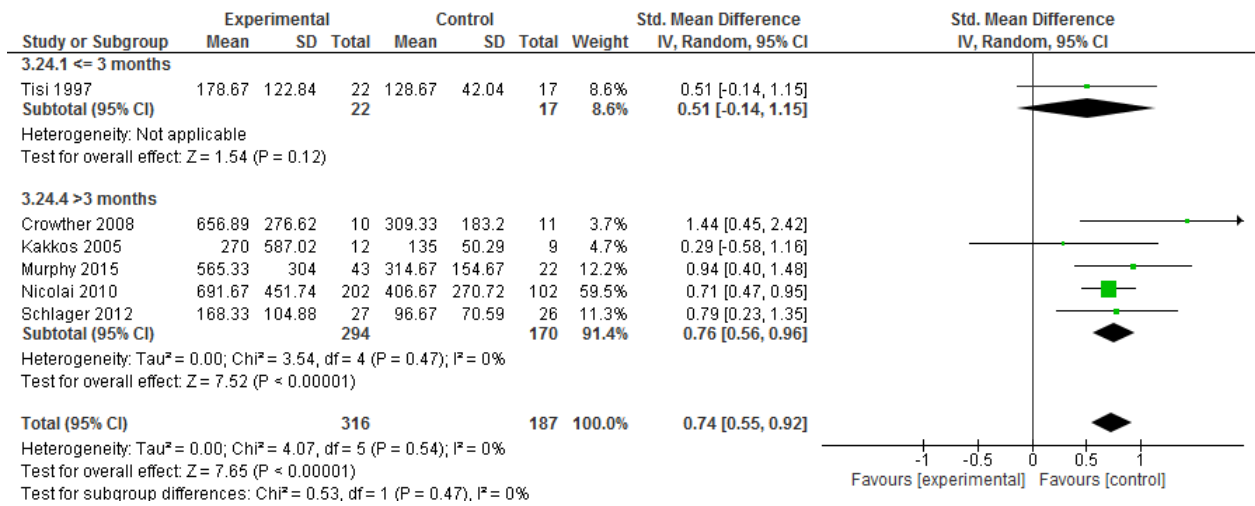
SUBGROEPEN DUUR PROGRAMMA: METING OP 3 MAANDEN



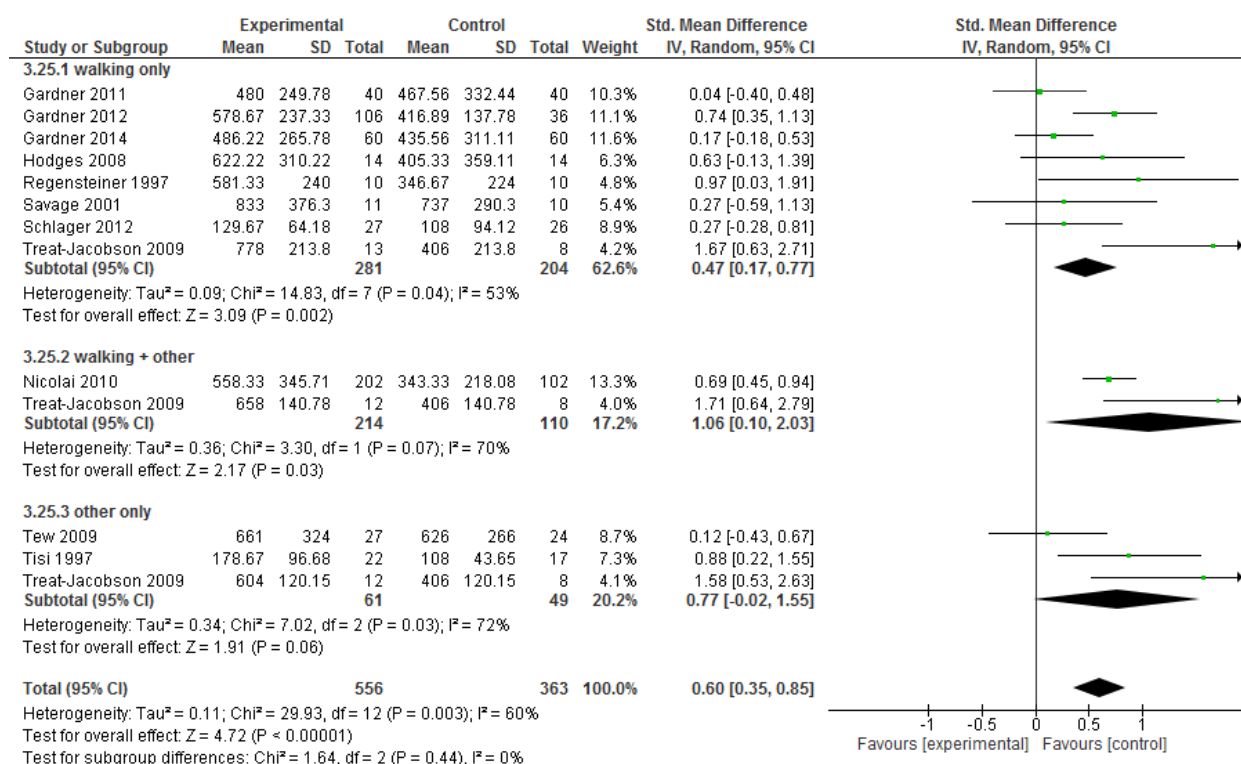
SUBGROEPEN DUUR PROGRAMMA: METING OP 6 MAANDEN



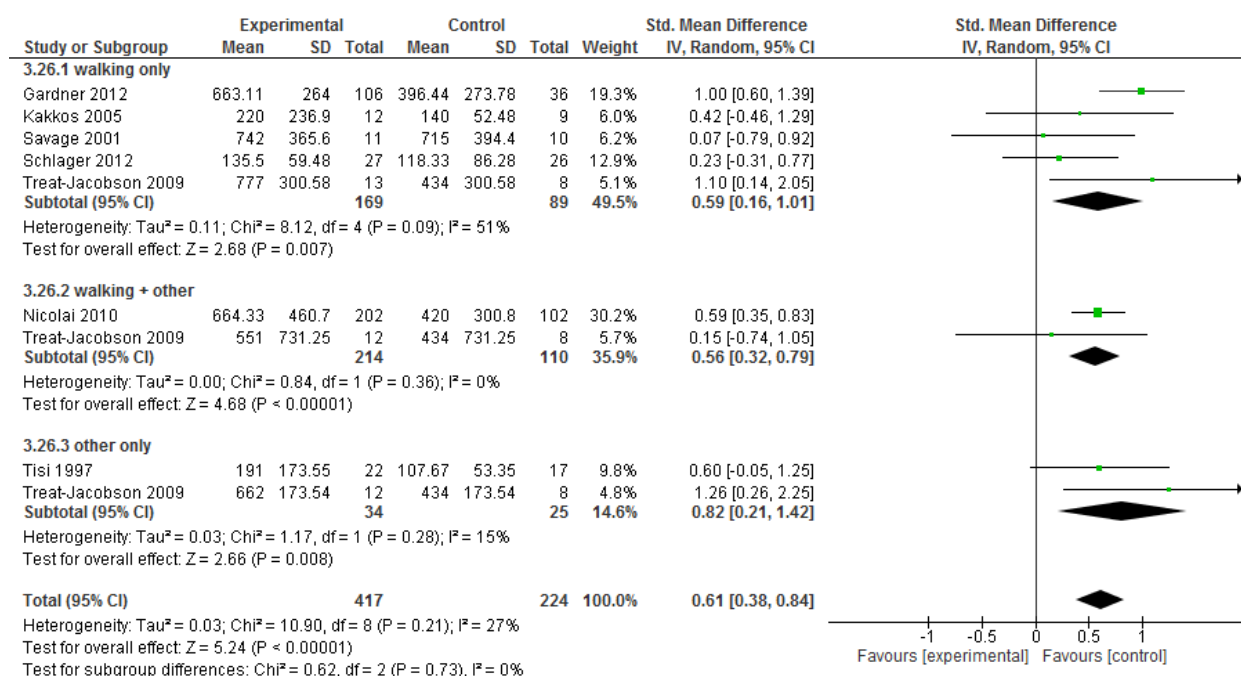
SUBGROEPEN DUUR PROGRAMMA: METING OP 12 MAANDEN



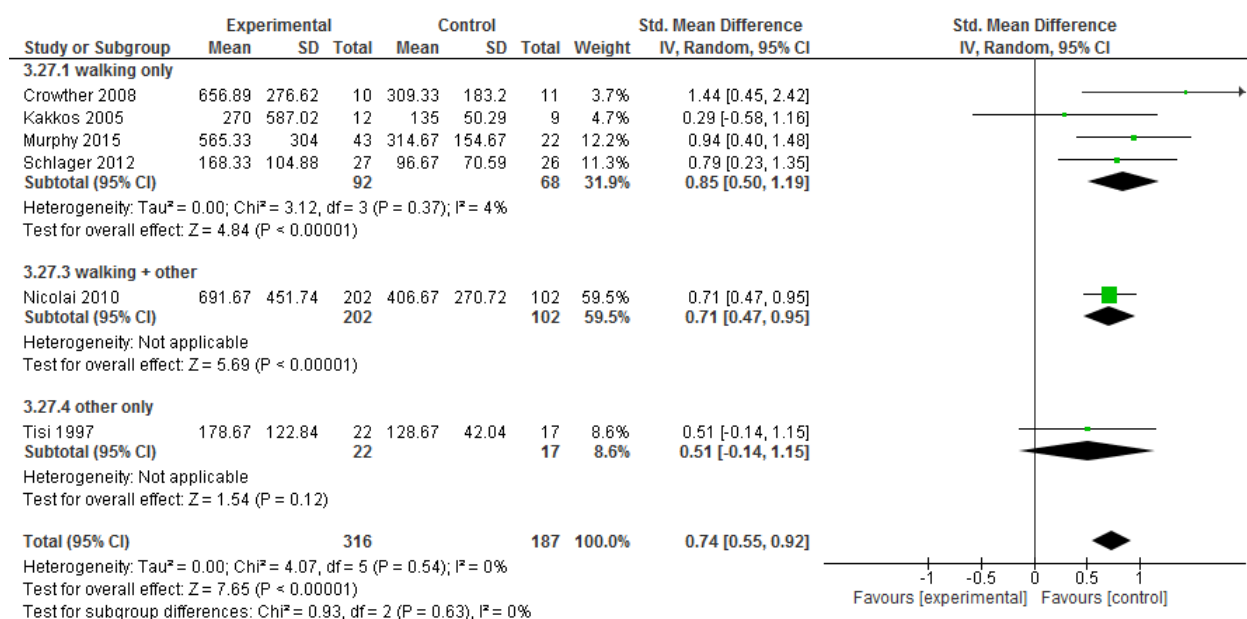
SUBGROEPEN TYPE OEFENING: 3 MAANDEN



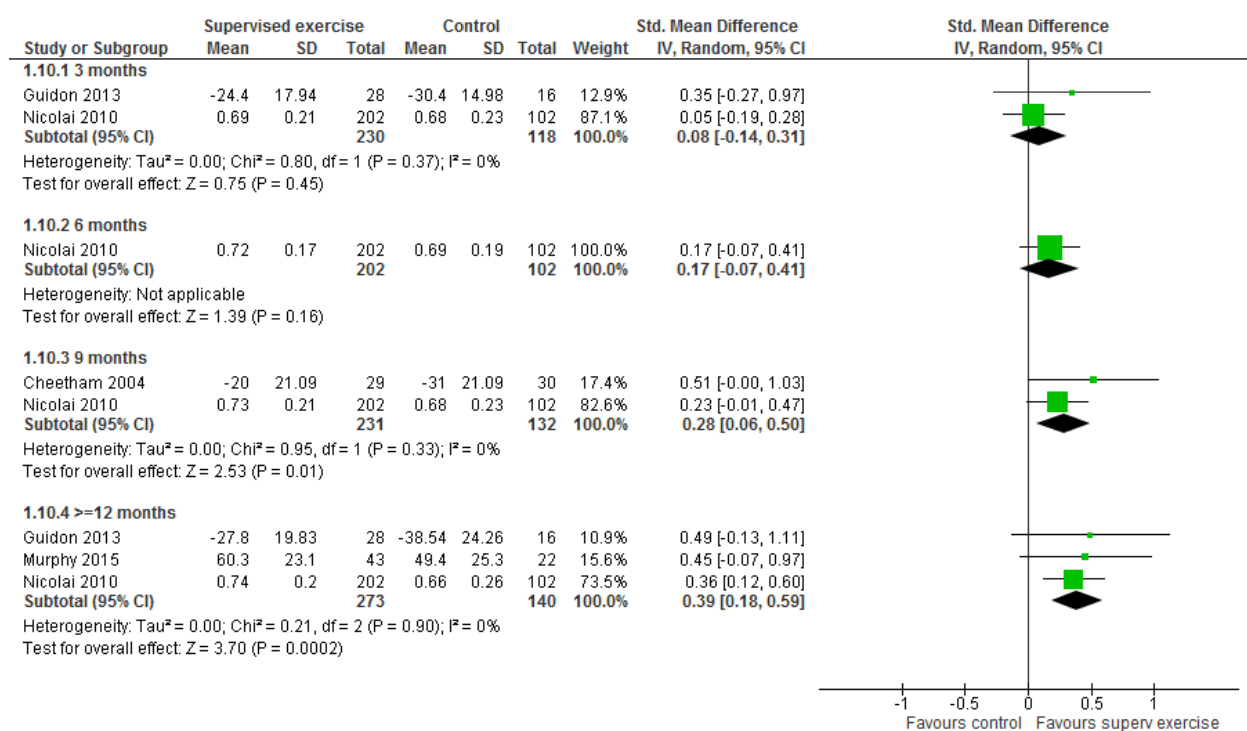
SUBGROEPEN TYPE OEFENING: 6 MAANDEN



SUBGROEPEN TYPE OEFENING: 12 MAANDEN

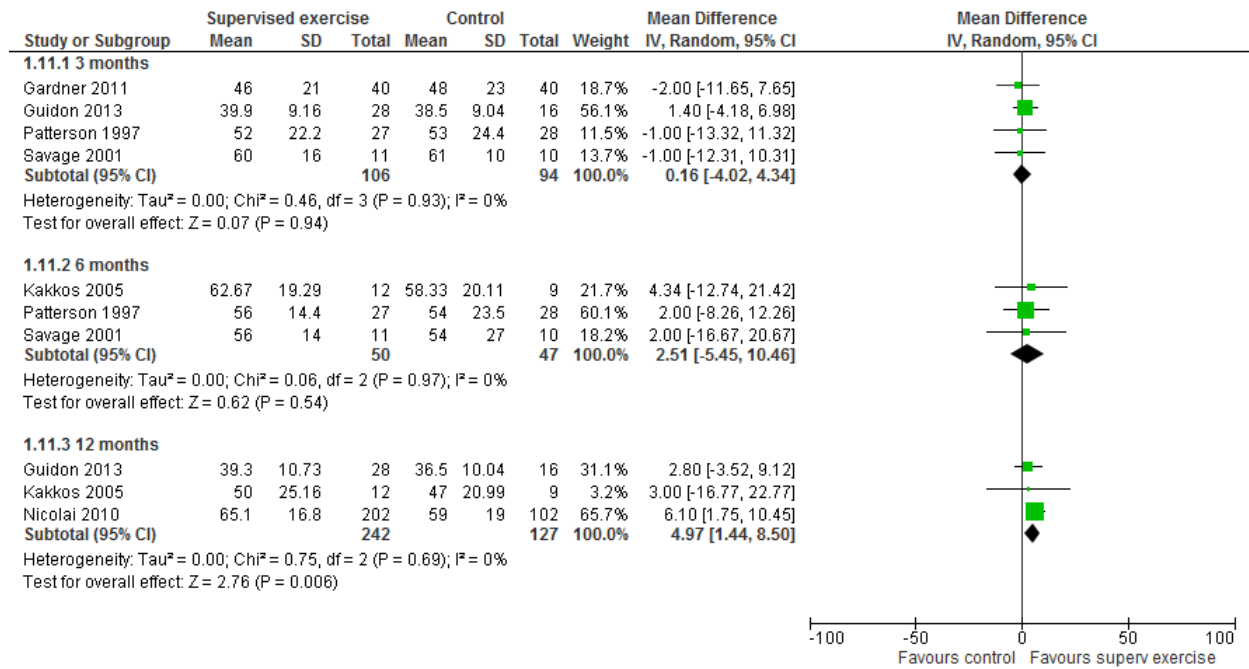


LEVENSKWALITEIT, INSTRUMENTEN ANDERE DAN SF-36

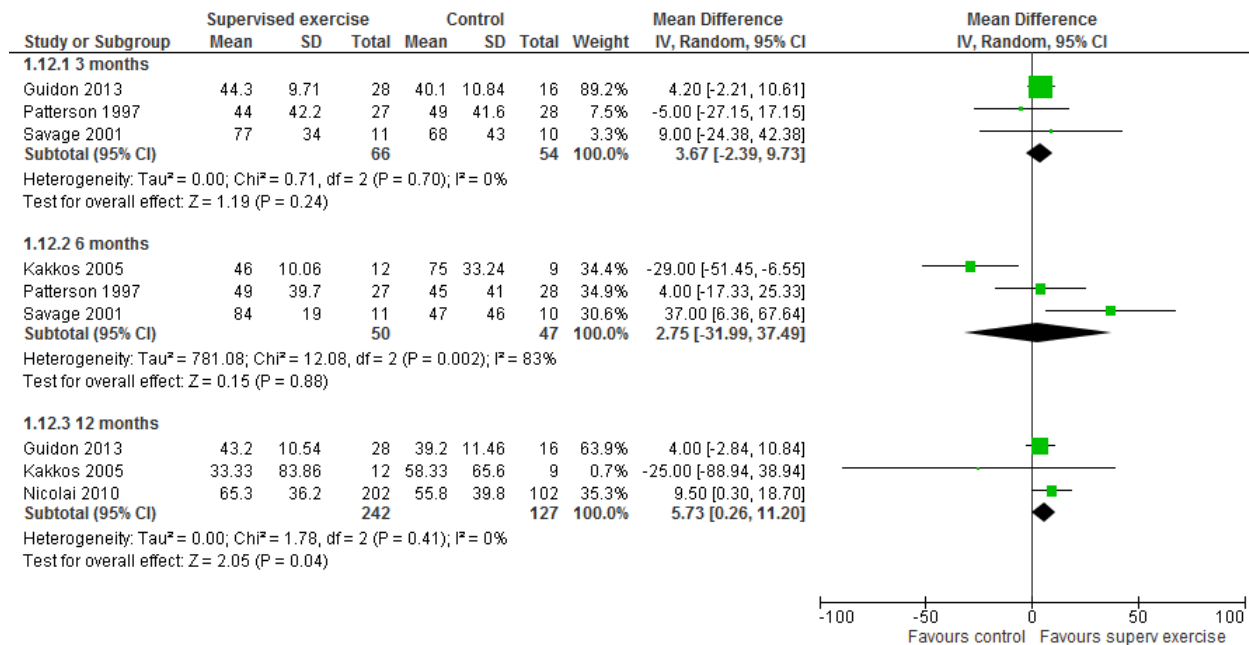


SF-36

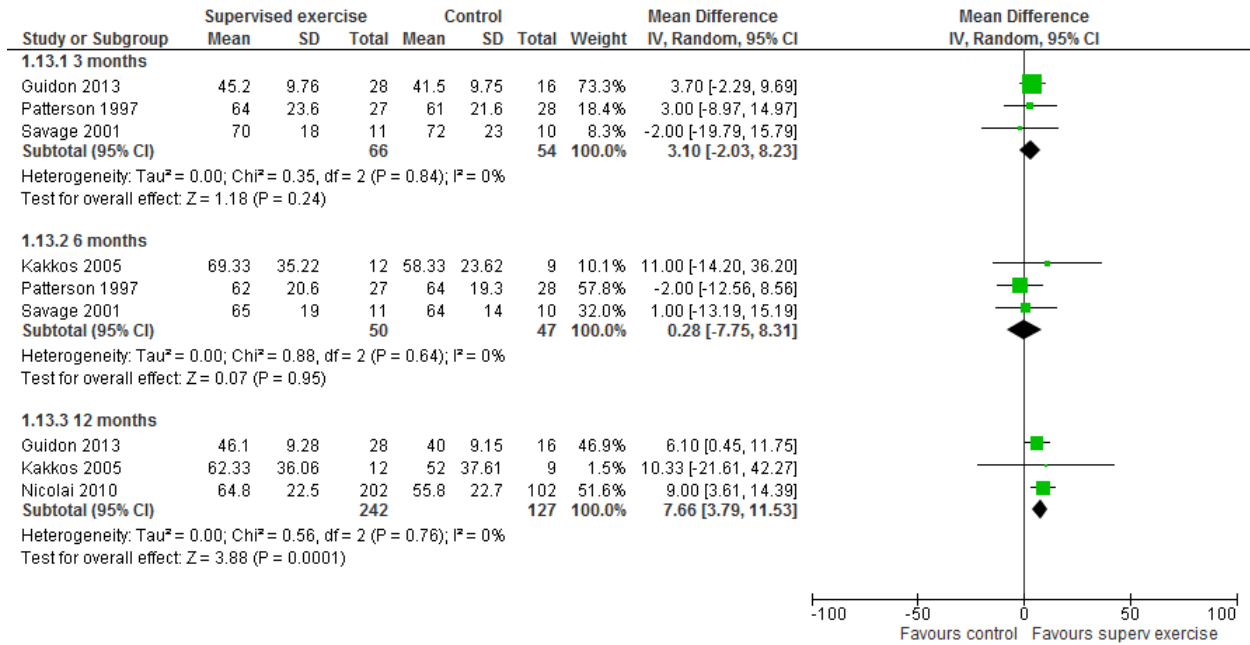
FYSIEK FUNCTIONEREN



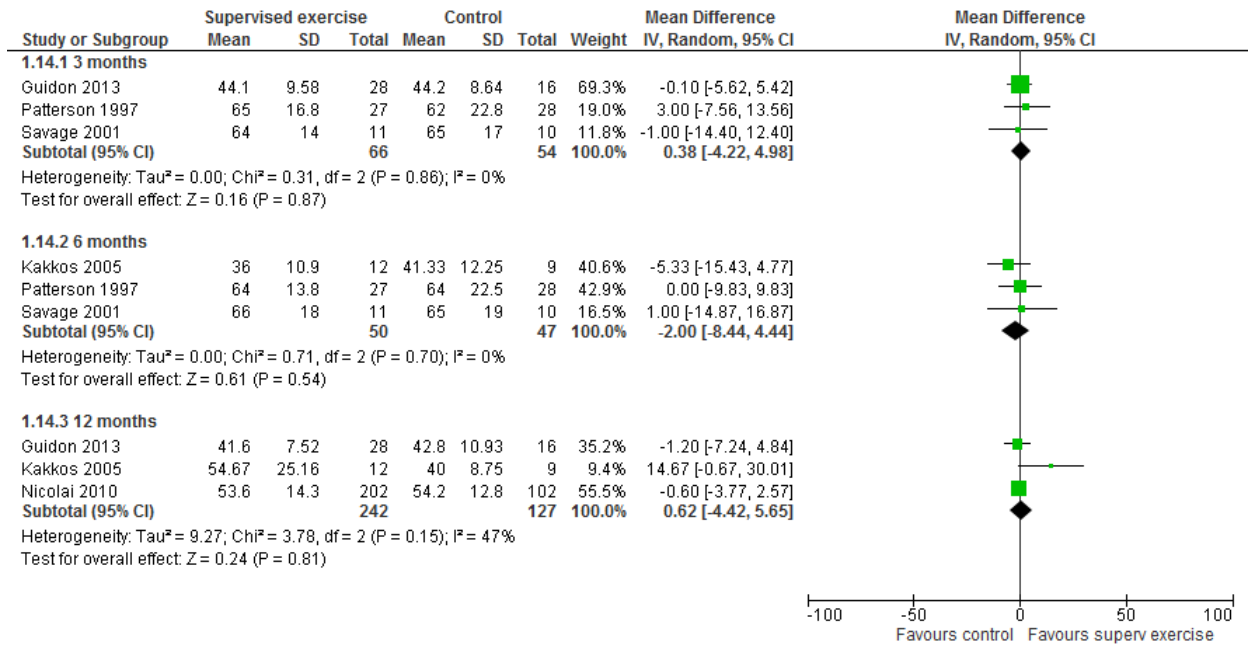
ROLFUNCTIONEREN FYSIEK



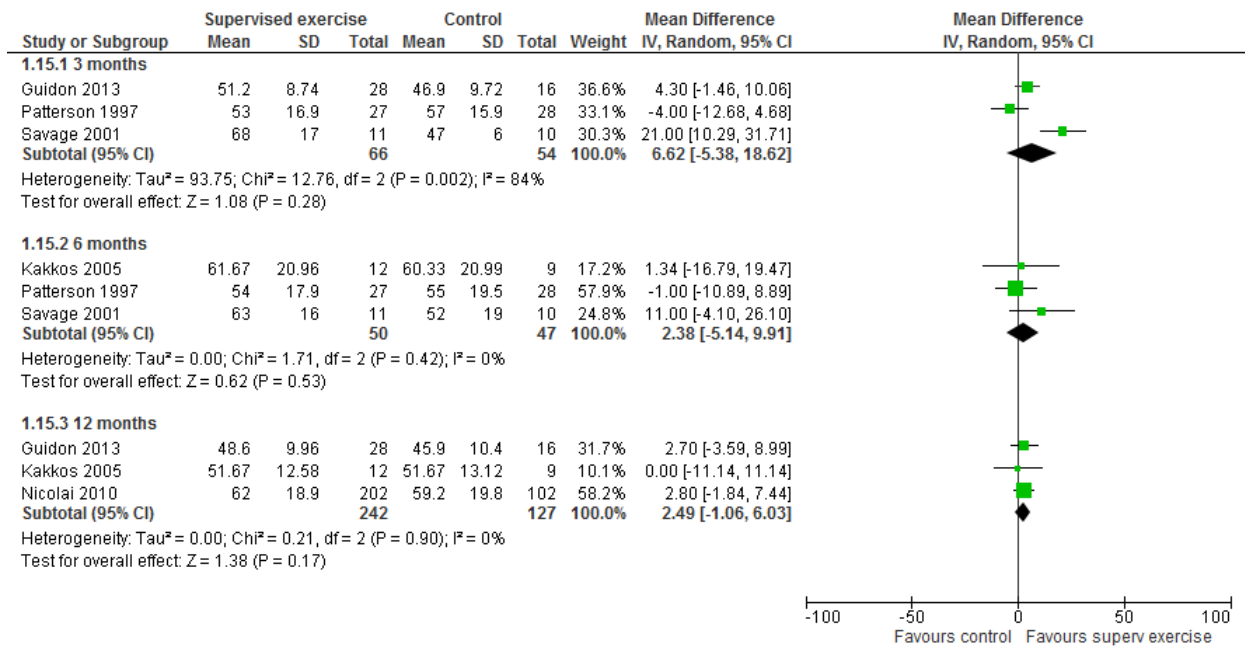
LICHAMELIJKE PIJN



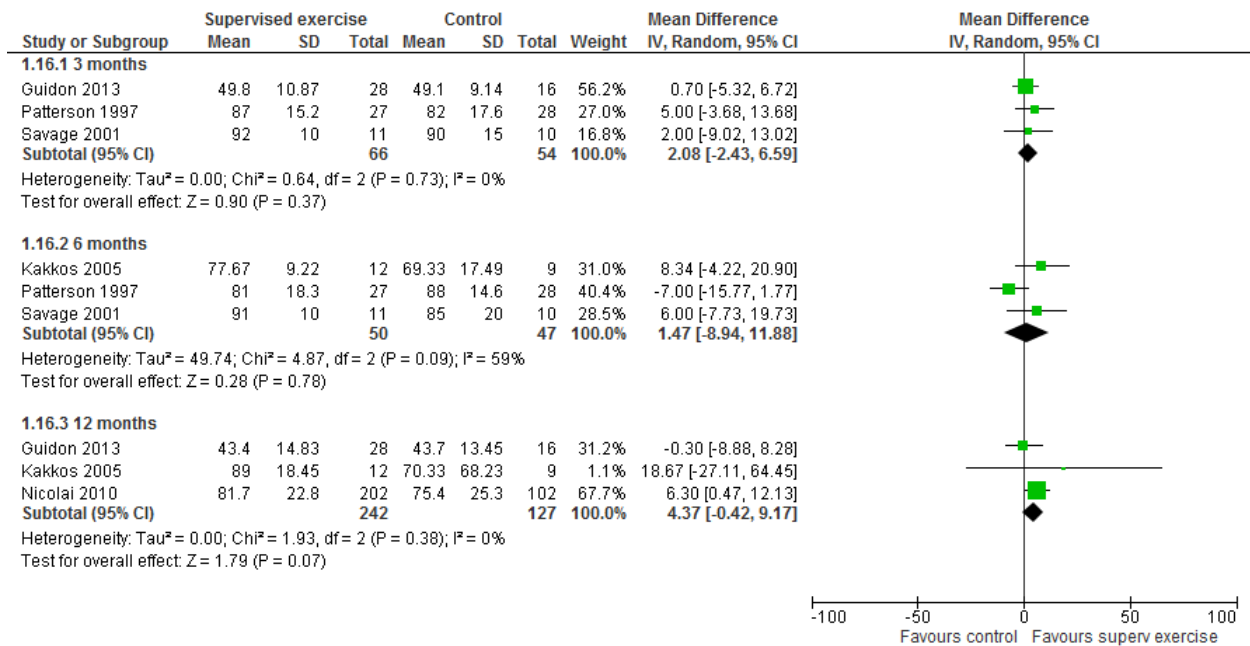
ERVAREN GEZONDHEID



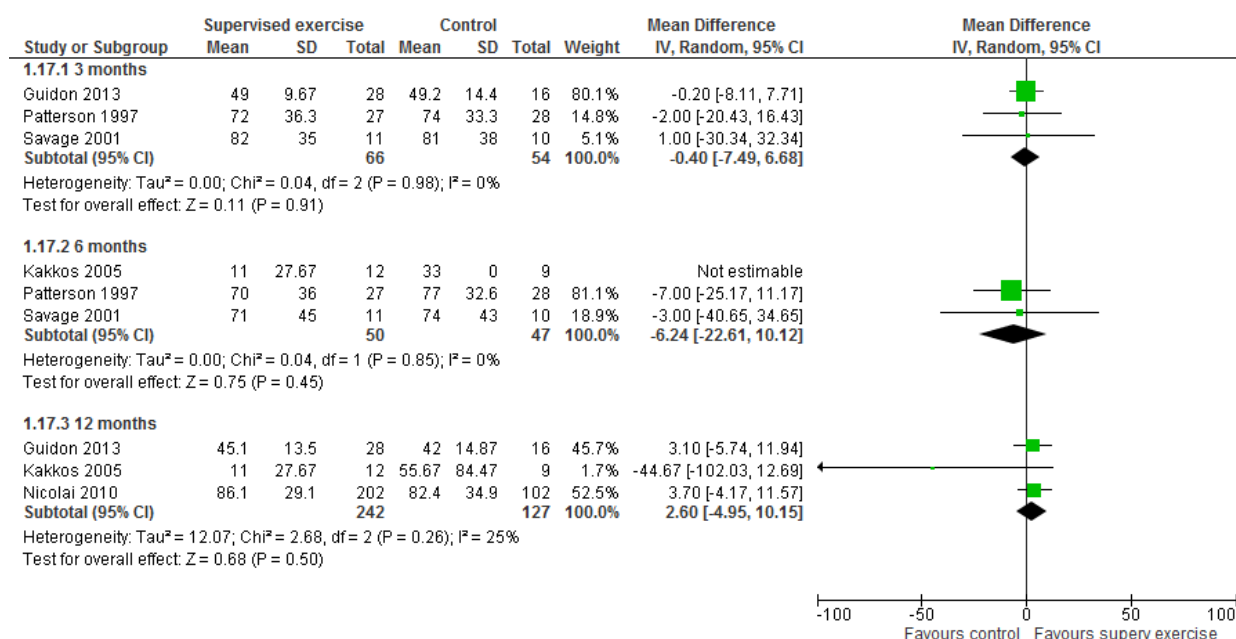
VITALITEIT



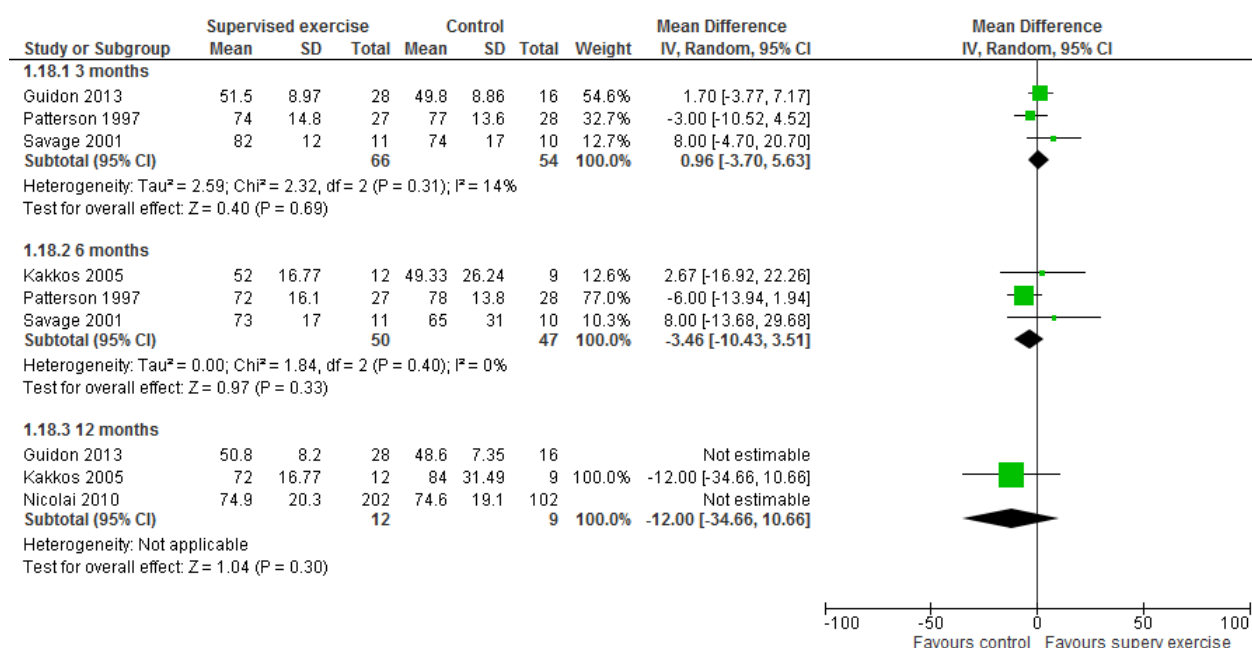
SOCIAAL FUNCTIONEREN



ROLFUNCTIONEREN EMOTIONEEL



GEESTELIJKE GEZONDHEID



7 REFERENTIES

1. Fokkenrood HJP, Bendermacher BLW, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JAW. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(8).
2. Treat-Jacobson D, Bronas UG, Leon AS. Efficacy of arm-ergometry versus treadmill exercise training to improve walking distance in patients with claudication. Vasc Med. 2009;14(3):203-13.

3. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:135.
4. National Clinical Guideline Centre. Lower limb peripheral arterial disease. Diagnosis and management. London: NICE; 2012.
5. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Blevins SM. Step-monitored home exercise improves ambulation, vascular function, and inflammation in symptomatic patients with peripheral artery disease: A randomized controlled trial. *Journal of the American Heart Association.* 2014;3(5).
6. Guidon M, McGee H. One-year effect of a supervised exercise programme on functional capacity and quality of life in peripheral arterial disease. *Disabil Rehabil.* 2013;35(5):397-404.
7. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, Cohen DJ, Reynolds MR, et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: The CLEVER study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65(10):999-1009.
8. Parmenter BJ, Raymond J, Dinnen P, Lusby RJ, Fiatarone Singh MA. High-intensity progressive resistance training improves flat-ground walking in older adults with symptomatic peripheral arterial disease. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(11):1964-70.
9. Schlager O, Hammer A, Giurgea A, Schuhfried O, Fialka-Moser V, Gschwandtner M, et al. Impact of exercise training on inflammation and platelet activation in patients with intermittent claudication. *Swiss Med. Wkly.* 2012;142.
10. Gardner A.W, Montgomery P.S, Parker D.E. Optimal exercise program length for patients with claudication. *J. Vasc. Surg.* 2012;55(5):1346-54.
11. Al-Jundi W, Madbak K, Beard JD, Nawaz S, Tew GA. Systematic review of home-based exercise programmes for individuals with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(6):690-706.
12. Birmingham SL, Sparrow K, Mullis R, Fox M, Shearman C, Bradbury A, et al. The cost-effectiveness of supervised exercise for the treatment of intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(6):707-14.
13. Brenner I, Parry M, Brown CA. Exercise interventions for patients with peripheral arterial disease: a review of the literature. *Phys Sportsmed.* 2012;40(2):41-55.
14. Fakhry F, van de Luijtgarden KM, Bax L, den Hoed PT, Hunink MGM, Rouwet EV, et al. Supervised walking therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2012;56(4):1132-42.
15. Gommans LNM, Saarloos R, Scheltinga MRM, Houterman S, de Bie RA, Fokkenrood HJP, et al. Editor's choice--The effect of supervision on walking distance in patients with intermittent claudication: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(2):169-84.
16. Lefebvre K, Cody C, Longaker E, Mason J, Monaghan R. A review of exercise protocols for patients with peripheral arterial disease. *Top. Geriatr. Rehabil.* 2013;29(3):165-78.
17. Li Y, Li Z, Chang G, Wang M, Wu R, Wang S, et al. Effect of structured home-based exercise on walking ability in patients with peripheral arterial disease: A meta-analysis. *Ann. Vasc. Surg.* 2015;29(3):597-606.
18. Makris GC, Lattimer CR, Lavidia A, Geroulakos G. Availability of supervised exercise programs and the role of structured home-based exercise in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(6):569-75; discussion 76.
19. Mays RJ, Rogers RK, Hiatt WR, Regensteiner JG. Community walking programs for treatment of peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2013;58(6):1678-87.
20. Vemulapalli S, Dolor R.J, Hasselblad V, Subherwal S, Schmit K.M, Heidenfelder B.L, et al. Comparative Effectiveness of Medical Therapy, Supervised Exercise, and Revascularization for Patients with Intermittent Claudication: A Network Meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 2015;38(6):378-86.

21. Tew G, Nawaz S, Zwierska I, Saxton JM. Limb-specific and cross-transfer effects of arm-crank exercise training in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin Sci (Lond)*. 2009;117(12):405-13.
22. Crowther RG, Spinks WL, Leicht AS, Sangla K, Quigley F, Golledge J. Effects of a long-term exercise program on lower limb mobility, physiological responses, walking performance, and physical activity levels in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2008;47(2):303-9.
23. Tisi PV, Hulse M, Chulakadabba A, Gosling P, Shearman CP. Exercise training for intermittent claudication: does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997;14(5):344-50.
24. Zwierska I, Walker RD, Choksy SA, Male JS, Pockley AG, Saxton JM. Upper- vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg*. 2005;42(6):1122-30.
25. Pinto B, Marcus B, Patterson RB, Roberts M, Colucci A, Braun C. On-site versus home exercise programs: psychological benefits for individuals with arterial claudication. *Journal of Aging and Physical Activity*. 1997;5:311-28.
26. Patterson RB, Pinto B, Marcus B, Colucci A, Braun T, Roberts M. Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. *J Vasc Surg*. 1997;25(2):312-8; discussion 8-9.
27. Parmenter BJ, Dieberg G, Smart NA. Exercise training for management of peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45(2):231-44.
28. Lyu X, Li S, Peng S, Cai H, Liu G, Ran X. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Diabetes*. 2015.
29. Kruidenier L.M, Viechtbauer W, Nicolai S.P, Buller H, Prins M.H, Tejjink J.A.W. Treatment for intermittent claudication and the effects on walking distance and quality of life. *Vascular*. 2012;20(1):20-35.
30. Parr BM, Noakes TD, Derman EW. Peripheral arterial disease and intermittent claudication: efficacy of short-term upper body strength training, dynamic exercise training, and advice to exercise at home. *S Afr Med J*. 2009;99(11):800-4.
31. Savage P, Ricci MA, Lynn M, Gardner A, Knight S, Brochu M, et al. Effects of home versus supervised exercise for patients with intermittent claudication. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001;21(3):152-7.
32. Cheetham DR, Burgess L, Ellis M, Williams A, Greenhalgh RM, Davies AH. Does supervised exercise offer adjuvant benefit over exercise advice alone for the treatment of intermittent claudication? A randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;27(1):17-23.
33. Kakkos SK, Geroulakos G, Nicolaidis AN. Improvement of the walking ability in intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusion with supervised exercise and pneumatic foot and calf compression: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30(2):164-75.
34. Nicolai SP, Hendriks EJ, Prins MH, Tejjink JA. Optimizing supervised exercise therapy for patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2010;52(5):1226-33.
35. Stewart AH, Smith FC, Baird RN, Lamont PM. Local versus systemic mechanisms underlying supervised exercise training for intermittent claudication. *Vasc Endovascular Surg*. 2008;42(4):314-20.
36. Collins TC, Lunos S, Carlson T, Henderson K, Lightbourne M, Nelson B, et al. Effects of a home-based walking intervention on mobility and quality of life in people with diabetes and peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2174-9.
37. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Scott KJ, Blevins SM. Efficacy of quantified home-based exercise and supervised exercise in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2011;123(5):491-8.

38. Hodges LD, Sandercock GR, Das SK, Brodie DA. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28(1):32-7.
39. Regensteiner JG, Meyer TJ, Krupski WC, Cranford LS, Hiatt WR. Hospital vs home-based exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology*. 1997;48(4):291-300.
40. Sanderson B, Askew C, Stewart I, Walker P, Gibbs H, Green S. Short-term effects of cycle and treadmill training on exercise tolerance in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2006;44(1):119-27.
41. Vemulapalli S, Dolor R.J, Hasselblad V, Schmit K, Banks A, Heidenfelder B, et al. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: A systematic review and meta-analysis. *Am. Heart J*. 2015;169(6):924-37.
42. van Asselt AD, Nicolai SP, Joore MA, Prins MH, Teijink JA. Cost-effectiveness of exercise therapy in patients with intermittent claudication: supervised exercise therapy versus a 'go home and walk' advice. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(1):97-103.
43. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *Jama*. 1995;274(12):975-80.

Bijlage 4: Referenties

- 1 NHG-standaard. Perifeer arterieel vaatlijden. 2014.
- 2 Hartstichting. Hart –en vaatziekten in Nederland. 2014.
- 3 Nederlandse Vereniging van Heelkunde. Diagnostiek en behandeling van arterieel vaatlijden van de onderste extremiteit. 2005.
- 4 National Institute for Health and Care Excellence. Lower limb peripheral arterial disease. Diagnosis and management. 2012.
- 5 Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD005263.
- 6 Gommans LN, Saarloos R, Scheltinga MR, Houterman S, de Bie RA, Fokkenrood HJ, Teijink JA. Editor's choice--The effect of supervision on walking distance in patients with intermittent claudication: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:169-84.
- 7 Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie. Symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden. 2014.
- 8 Hartstichting. Stilstaan bij etalagebenen. 2015.
- 9 Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 2015;61:2S-41S.
- 10 Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Revascularization for lower limb peripheral arterial disease. 2014.
- 11 Nicolai SP, Hendriks EJ, Prins MH, Teijink JA. Optimizing supervised exercise therapy for patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2010.
- 12 Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, et al. Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:1936-44.
- 13 Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, Schmit K, Banks A, Heidenfelder B, et al. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2015;169:924-37.
- 14 Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.
- 15 Heran BS, Chen JM, Ebrahim S. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011.
- 16 McDermott. Erasing Disability in Peripheral Artery Disease The Role of Endovascular Procedures and Supervised Exercise. 2015.
- 17 Lauret GJ, van Dalen HC, Hendriks HJ, van Sterkenburg SM, Koelemay MJ, Zeebregts CJ, et al. When is supervised exercise therapy considered useful in peripheral arterial occlusive disease? A nationwide survey among vascular surgeons. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012.
- 18 Gommans LN, Fokkenrood HJ, van Dalen HC, Scheltinga MR, Teijink JA, Peters RJ. Safety of supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. *Journal of Vascular* 2015.
- 19 Gardner AW, Montgomery PS, Parker DE. Optimal exercise program length for patients with claudication. *J Vasc Surg* 2012.
- 20 Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 2015.

- 21 Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med.* 2002;347(24):1941-51.
- 22 Rooke TW, Hirsch AT, Misra S et al. ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 1;58(19):2020-45.

Bijlage 5: Indeling niveau van bewijs en aanbevelingen per richtlijn

De KNGF en NVvH richtlijnen beoordelen de methodologische kwaliteit van studies aan de hand van de beoordelingslijsten en de criteria van de Evidence-based Richtlijnontwikkeling (EBRO). De richtlijnen delen de aanbevelingen in naar de mate van bewijskracht die aan de aanbevelingen ten grondslag liggen (tabel 4). De NHG maakt geen indeling van aanbevelingen.

Tabel 4 Niveau van aanbevelingen KNGF en NVvH

| | |
|----------|---|
| Niveau A | Onderzoeken uit categorie 1: absoluut aanbevolen. Interventie is altijd acceptabel, bewezen veilig en effectief. 'Er is aangetoond dat...' |
| Niveau B | Onderzoeken uit categorie 2 en 3: geaccepteerd en bruikbaar. Beschouwd als behandelkeuze door meerdere experts. 'Het is aannemelijk dat...' |
| Niveau C | Onderzoek uit categorie 4: geaccepteerd en bruikbaar. Beschouwd als goed (optioneel) alternatief door meerdere experts. 'Er zijn aanwijzingen dat...' |
| Niveau D | Geen bewijsmateriaal voorhanden, onvoldoende bewijs om een uitspraak over aanbeveling te doen. 'Onze mening is dat...' |

De KCE, NICE en SVS richtlijnen gebruiken GRADE om het niveau van bewijs te bepalen en vervolgens de aanbevelingen in te delen in zwakke of sterke aanbevelingen (tabel 5). Hierbij tekenen we aan dat SVS geen gebruik maakt van de GRADE terminologie, maar spreekt over klasse A, B of C bewijs.

Tabel 5 Niveau van aanbevelingen KCE en NICE

| | | |
|-----------|---|---|
| Hoog | Gerandomiseerde studie (of SR van een gerandomiseerde studie) | Het is zeer onwaarschijnlijk dat verder onderzoek de zekerheid van de effectschatting wijzigt |
| Matig | | Het is waarschijnlijk dat verder onderzoek een belangrijke impact heeft op de zekerheid van de effectschatting, en de effectschatting mogelijk zelf ook verandert |
| Laag | Observationele studie | Het is zeer waarschijnlijk dat verder onderzoek een belangrijke impact heeft op de zekerheid van de effectschatting en de effectschatting verandert |
| Zeer laag | Elk ander type | Elke effectschatting is zeer onzeker |

Bijlage 6: Overzicht van standpunten

| Organisatie | Omschrijving | Standpunt | Datum |
|--------------------|---|---|--------------|
| AETNA | Peripheral Vascular Rehabilitation Programs | Aetna considers medical supervision of peripheral vascular rehabilitation programs experimental and investigational because the value of such supervision is not well documented by the available peer-reviewed published medical literature. Vascular specialists agree that long daily walks are the best treatment for people with intermittent claudication, thereby increasing the distance of pain-free walking through the development of collateral circulation. There is insufficient evidence in the medical literature demonstrating superior outcomes of such supervised exercise programs over exercise without supervision. | 2015 |
| Blue Cross Shield | Peripheral Artery Disease (PAD) Rehabilitation | Peripheral Arterial Disease (PAD) Rehabilitative exercise is considered not medically necessary as there is insufficient peer reviewed, scientifically controlled studies in the literature which demonstrate the superior outcomes of such programs over exercise without supervision | 2014 |
| Priority Health | Rehabilitative and Habilitative Medicine Services | Not covered: Peripheral arterial disease (PAD) rehabilitation. | 2015 |

Bijlage 7: Overzicht studies en meetmomenten

| | Duur interventie | | Meetmomenten | | | | |
|---------------------|------------------|------------------------------|--------------|------|------|------|--------|
| | | | 6 weken | 3mnd | 6mnd | 9mnd | ≥12mnd |
| Crowther 2008 | 12 maanden | Intervaltraining op loopband | | | | | x |
| Gardner 2011 | 3 maanden | Intervaltraining op loopband | | X | | | |
| Gardner 2012 | 6 maanden | Intervaltraining op loopband | | X | X | | |
| Gardner 2014 | 3 maanden | Intervaltraining op loopband | | X | | | |
| Hodges 2008 | 3 maanden | Intervaltraining op loopband | x | X | | | |
| Kakkos 2005 | 6 maanden | Intervaltraining op loopband | x | | X | | X |
| Murphy 2015 | 6 maanden | Intervaltraining op loopband | | | | | X |
| Nicolai 2010 | 12 maanden | combinatiebehandeling* | | x | x | x | x |
| Regensteiner 1997 | 3 maanden | Intervaltraining op loopband | | X | | | |
| Savage 2001 | 6 maanden | Intervaltraining op loopband | | X | X | | |
| Schlager 2012 | 6 maanden | Intervaltraining op loopband | | x | x | | x |
| Tew 2009 | 3 maanden | Arm-crank oefeningen | | X | | | |
| Tisi 1997 | 4 weken | Beenoefeningen | | X | X | | x |
| Treat-Jacobson 2009 | 3 maanden | Combinatiebehandeling* | | X | X | | |

Groen= interventie effect | blauw= effect na afronden interventie

*Combinatiebehandeling= looptraining in combinatie met andere vormen van oefenen

Bijlage 8: Reacties belanghebbende partijen

- NFU
- NHG
- KNGF
- NVvV
- De Oefentherapeut
- NVZ
- De Hart & Vaatgroep
- Prof. dr. Teijink



Reactie op concept-rapport Gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens

Aan Mevrouw prof. dr. D. Delnoij
Van Andy Schuurmans

Datum 2-2-2016
Ons kenmerk 16.1516/AS/SvE

Op basis van de meta-analyse luidt in het rapport de conclusie van het Zorginstituut dat gesuperviseerd ten opzichte van niet-gesuperviseerd oefenen kan worden beschouwd als effectieve behandeling ter verbetering van de loopafstand bij patiënten met claudicatio intermittens. Dit is de wetenschappelijke onderbouwing voor de vergoeding van looptherapie onder leiding van de fysiotherapeut. De NFU ondersteunt het stepped care concept in zoverre dat we vinden dat alle patiënten met claudicatio de mogelijkheid moeten krijgen deze conservatieve behandeling te proberen en hierin niet belemmerd mogen worden door financiële beperkingen.

Het beschreven theoretische substitutie-effect van 12 tot 25 miljoen euro per jaar door het in de basisverzekering opnemen van 33 behandelingen gesuperviseerde oefentherapie is indrukwekkend. Uitgangspunt bij deze berekening is dat 95% van de claudicanten start met gesuperviseerde oefentherapie. Weliswaar is oefentherapie de minst invasieve behandeling maar het is de vraag of het de beste behandeling is en of een deel van deze patiënten niet onterecht de kans op sterkere verbetering wordt onthouden door hen naar de fysiotherapeut te verwijzen in plaats van een invasieve behandeling aan te bieden. Tevens is bij de berekening van het substitutie-effect ervan uitgegaan dat 50-70% van de claudicanten die primair met oefentherapie worden behandeld, geen invasieve behandeling meer nodig heeft. De wetenschappelijke basis voor deze veronderstelling ontbreekt echter volledig. Zoals ook in de bijbehorende meta-analyse wordt gerapporteerd, is de follow-up van vrijwel alle trials op het gebied van looptherapie beperkt tot 12 maanden. Het is niet bekend of een jaar oefentherapie ook op termijn een duurzame behandeling is of dat een groot deel van deze patiënten in verband met onvoldoende tevredenheid over het bereikte resultaat alsnog invasief wordt behandeld. De vraag is ook wat er in het tweede jaar nog vergoed kan worden nu claudicatio intermittens geen chronische zorg meer is. Als patiënten daarna stoppen met lopen en terugvallen naar het oude niveau, worden de kosten voor invasieve behandeling misschien alleen later gemaakt.

Ofschoon niet het directe onderwerp van dit rapport, is het opvallend dat hierin de optie van endovasculaire behandeling als effectieve behandeling van claudicatio intermittens volledig buiten beschouwing wordt gelaten. Bovendien wordt deze minimaal invasieve behandeling onterecht als operatie aangemerkt, waarmee de onjuiste suggestie wordt gewekt dat het een belastende en risicovolle ingreep betreft. In de multicentrische in Nederland uitgevoerde ERASE trial, die overigens meerdere malen in dit rapport wordt aangehaald, wordt aangetoond dat de combinatie van endovasculaire behandeling en gesuperviseerde looptherapie superieur is aan alleen gesuperviseerde looptherapie bij claudicatio intermittens. Helaas wordt in het huidige rapport alleen vermeld dat in deze trial wordt aangetoond dat gesuperviseerde looptherapie een effectieve behandeling is en wordt buiten beschouwing gelaten dat de combinatietherapie in de trial aanzienlijk meer verbetering gaf in loopafstand en kwaliteit van leven na 12 maanden. Het nut van de combinatie van endovasculaire behandeling en gesuperviseerde looptherapie ter verbetering van



zowel loopafstand als kwaliteit van leven wordt nog verder bevestigd in een recent uitgevoerde Cochrane review vanuit het Erasmusmc, waarvan desgevraagd het conceptmanuscript beschikbaar gesteld kan worden.

Verder willen wij als kanttekening plaatsen dat er sprake is van selectiebias door taalrestrictie en selectiebias door uitsluitend gepubliceerde data te gebruiken. Waarschijnlijk levert dat een verdunning op van het gevonden effect ('looptraining is minder effectief').

Er is voor zover wij konden nagaan geen informatie- specialist gebruikt voor het opstellen van de zoek-strategie. Er zouden dus nog publicaties kunnen zijn die niet gevonden zijn. Wel zijn van de geïnccludeerde artikelen de referenties gecontroleerd op gemiste publicaties. Er zijn geen trechterplots gemaakt om publicatie-bias te exploreren.

Een ander punt is dat het door ZIN becijferde substitutie-effect op zijn minst gedeeltelijk zijn oorzaak vindt in de beperking van de aanspraken op fysiotherapeutische behandelingen. Hierdoor is aldus ZIN in het onderhavige rapport sprake geweest van een ongewenste verschuiving naar zwaardere vormen van zorg. (zie "aanleiding", pagina 9)

Door de beperking van de aanspraak voor fysiotherapeutische behandelingen in het basispakket zijn huisartsen bij de diagnose Claudicatio Intermittens meer gaan doorverwijzen naar de medisch specialisten. In het voorliggende advies wordt het opnemen in het basispakket, van de gesuperviseerde oefentherapie bij Claudicatio Intermittens, voorgesteld als een onderdeel van de substitutie van de tweede naar de eerste lijn. Gelet op het feit dat er eerst sprake is geweest van een verschuiving van de eerste naar de tweede lijn, en er daarbij geen uitbreiding is geweest van het macrokader ziekenhuiszorg, kan er bij deze substitutie geen sprake zijn van een korting op het macrokader voor de tweede lijn.

Wij onderschrijven de vele voordelen die loophtherapie kan bieden ten aanzien van verbetering van loopfunctie, kwaliteit van leven alsmede de rol van een toename van fysieke activiteit als essentieel onderdeel van de benodigde leefstijlveranderingen bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden. Wij zijn echter ook stellig van mening dat we patiënten niet de mogelijkheid mogen onthouden van een potentieel betere invasieve behandeling of een combinatie van behandelingen. Temeer daar de uitkomsten van endovasculaire behandeling steeds beter worden door de snelle technologische vooruitgang op dit gebied.

Kortom, we bepleiten ten zeerste het opnemen van gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens in de basisverzekering. We zijn echter stellig van mening dat deze patiënten een potentieel betere (invasieve) behandeling niet onthouden mag worden door hen eerst te dwingen maandenlang bij de fysiotherapeut te oefenen alvorens tot een invasieve behandeling mag worden overgegaan. De steeds betere uitkomsten van endovasculaire behandeling door technologische vooruitgang en de bewezen effectiviteit van combinatietherapie rechtvaardigen een weloverwogen keuze per individuele patiënt. We vinden dat de keuze voor de behandeling primair ligt bij patiënt en behandelaar en dat die niet bepaald mag worden door zorgverzekeraars. Op basis van tal van aspecten zoals conditie, leeftijd, activiteitsniveau, comorbiditeit, aangedaan vaatsegment en te verwachten resultaat van de behandeling op korte en langere termijn, dient hierbij een gepersonaliseerde afweging te worden gemaakt. Gezien de complexiteit van het ziektebeeld en de patiëntenpopulatie is verder wetenschappelijk onderzoek absoluut noodzakelijk om tot evidence-based beslissingen ten aanzien van de meest optimale behandeling op het niveau van de individuele patiënt te komen.



Sier, mw. C.H.M.

Van: richtlijn [richtlijn@nhg.org]
Verzonden: dinsdag 19 januari 2016 11:34
Aan: Wit, J.C. de
CC: Jako Burgers; Tjerk Wiersma
Onderwerp: RE: Consultatie conceptrapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens
Bijlagen: 16-34buit-ext Bijlage Commentaar conceptrapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudication intermittens .doc

Utrecht, 19 januari 2016
EXT 15-34a/uit/JB/hp

Geachte heer de Wit,

Dank voor de gelegenheid commentaar te mogen leveren op uw Rapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens. U concludeert daarin dat deze behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk. Een vergelijkbare conclusie werd ook al getrokken in onze NHG-standaard Perifeer arterieel vaatlijden uit 2014.

Het rapport geeft ons derhalve geen aanleiding tot het leveren van inhoudelijk commentaar. Onze enige kanttekening betreft de teleurstellend lage score van de NHG-standaard bij beoordeling met het AGREE-instrument van 14 procent. De ervaring leert dat dit soort lage scores van de NHG-standaarden doorgaans veroorzaakt worden door het feit dat veel informatie over de methoden die gevolgd zijn bij de ontwikkeling bij standaarden niet in deze richtlijnen zelf is te vinden, maar wel gedocumenteerd zijn in documenten waarin in meer detail wordt ingegaan op onze werkwijze, in het bijzonder onze handleiding (https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/handleiding_standaarden_2015.pdf).

Volgens de handleiding bij AGREE 2 (zie bijlage) moeten dit soort documenten bij de beoordeling worden meegenomen (zie pagina 7, instructies voor gebruik AGREE 2). We willen u derhalve verzoeken de NHG-standaard Perifeer Arterieel Vaatlijden opnieuw te scoren na kennisname van genoemd achtergrond document.

In de hoop u met deze reactie van dienst te zijn en met vriendelijke groet,

Met vriendelijke groet,

Dr. Tj. Wiersma
Senior wetenschappelijk medewerker NHG

Afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap
Nederlands Huisartsen Genootschap

Bezoekadres

Domus Medica
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht

Postadres

Postbus 3231, 3502 GE Utrecht
t 030 282 35 00
f 030 282 35 01

www.nhg.org
www.thuisarts.nl
www.haweb.nl



nederlands huisartsen
genootschap

Van: Wit, J.C. de [<mailto:JWit@zinl.nl>]

Verzonden: woensdag 6 januari 2016 11:14

Aan: 'Redeker, Hans' <Redeker@kngf.nl>; 'Viola Zegers' <Violazegers@vvocm.nl>; 'm.lensink@zn.nl' <m.lensink@zn.nl>; 'Gaillard, Ingeborg' <IGaillard@nza.nl>; 'info@demedischspecialist.nl' <info@demedischspecialist.nl>; 'info@hartenvaatgroep.nl' <info@hartenvaatgroep.nl>; 'Winnie Toersen' <W.Toersen@npcf.nl>; 'nvvv@nvvh.knmg.nl' <nvvv@nvvh.knmg.nl>; 'nvvh@nvvh.knmg.nl' <nvvh@nvvh.knmg.nl>; 'nvvr@radiologen.nl' <nvvr@radiologen.nl>; 'lhv@lhv.nl' <lhv@lhv.nl>; 'info@nhg.org' <info@nhg.org>; 'h.kemna@nvz-ziekenhuizen.nl' <h.kemna@nvz-ziekenhuizen.nl>; 'nfu@nfu.nl' <nfu@nfu.nl>

Onderwerp: Consultatie conceptraport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens

Urgentie: Hoog

Geachte dames en heren,

Hierbij zenden wij u ter consultatie ons conceptraport: 'Gesuperviseerde looptraining bij claudicatio intermittens'. Als apart attachement is meegezonden het onderzoeksrapport van META (bijlage 3 bij ons conceptraport).

Uw reactie op dit conceptraport ontvangen wij graag **uiterlijk dinsdag 2 februari 2016**.

Wij verzoeken u om uw reactie in een **Word-document of als pdf** aan ons toe te zenden. Dit in verband met de publicatie van uw reactie als onderdeel van ons rapport. U kunt uw reactie per email zenden aan ondergetekende.

Het conceptraport en uw reacties zullen wij agenderen voor de vergadering van onze Wetenschappelijke Adviesraad (15 februari) en vervolgens voor de openbare vergadering van de Adviescommissie Pakket (ACP) van 18 maart 2016. Beide commissies brengen advies uit aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut.

Vaststelling van het rapport door de Raad van Bestuur van het Zorginstituut is voorzien op 29 maart 2016.

Uw reactie zien wij met belangstelling tegemoet.

Met vriendelijke groet,

Johan de Wit

Adviseur

.....
Programma Zorg Dichtbij

Sector Zorg

Zorginstituut Nederland

Eekholt 4 | 1112 XH | Diemen

Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

.....
T +31 (0)20 797 87 97

M +31 (0)6 52 37 74 36

jwit@zinl.nl

<http://www.zorginstituutnederland.nl>

DISCLAIMER:

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Als u niet de geadresseerde bent of als dit bericht abusievelijk aan u is verstuurd, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Zorginstituut Nederland aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was mistakenly sent to you, please inform the sender and delete the message. The National Health Care Institute accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

-- Dit Bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is toegezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Het Nederlands Huisartsen Genootschap aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten. This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. The Dutch College of General Practitioners accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Utrecht, 19 januari 2016

Uw kenmerk :

Ons kenmerk : EXT 15-34b/uit/JB/hp

Onderwerp : Rapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens

Bijlage: relevante passage uit AGREE 2 (pagina 7):

II. HANDLEIDING: INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN AGREE II

Deze handleiding is ontworpen om beoordelaars van richtlijnen te begeleiden in het gebruik van AGREE II. Lees eerst de volgende instructies alvorens het instrument te gebruiken.

i) Richtlijn en begeleidende documenten

Voordat AGREE II wordt toegepast, dient de hele tekst van de richtlijn zorgvuldig te worden bestudeerd. Naast de richtlijn dienen de gebruikers vóór de beoordeling alle informatie over de totstandkoming van de richtlijn proberen te achterhalen. Deze informatie kan in hetzelfde document staan als de aanbevelingen of samengevat zijn in een apart technisch rapport, methodologische handleiding of beleidsstukken van de richtlijnorganisatie. Deze ondersteunende documenten kunnen gepubliceerd zijn of beschikbaar zijn via publieke websites. Terwijl het de verantwoordelijkheid is van de richtlijnauteurs om de lezers te verwijzen naar relevante technische en begeleidende documenten, dienen de AGREE II gebruikers er alles aan te doen om deze documenten te achterhalen ten behoeve van een betrouwbare beoordeling.

Standpunt KNGF bij het conceptrapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens.

Algemeen

Het KNGF ondersteunt het advies van het Zorginstituut om gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens op te nemen in de basisverzekering. Met daarbij de onderstaande algemene en meer gedetailleerde kanttekeningen.

1. Het KNGF vindt het geen goede zaak dat het Zorginstituut de advisering over opnemen van fysiotherapie bij reumatische aandoeningen, zoals RA en artrose, en bij hartproblemen op de lange baan schuift, in afwachting van een systeemadvies. Deze patiënten blijven daardoor verstoken van bewezen (kosten)effectieve zorg. Daardoor worden zij gedwongen uit te wijken naar veel duurder, wel in de basisverzekering opgenomen interventies. In brieven aan minister, Zorginstituut en Tweede Kamer (deels gezamenlijk met Reumafonds, Patiëntenfederatie NPCF, andere aanbieders en Zorgverzekeraars Nederland) is hier al eerder aandacht voor gevraagd.
2. Het KNGF meent dat de beperking tot “ongeveer” 33 behandelingen per jaar bij een groot aantal patiënten contraproductief zal blijken, omdat er geen mogelijkheid is om een volgens afspraken tussen behandelaars vastgestelde protocollaire aanpak af te maken voor rekening van de basisverzekering. Daarmee wordt de uitkomst van de behandeling bedreigd, waardoor (kosten)effectiviteit verloren gaat. Alleen het doorrekenen van de aanpak in de richtlijnen leidt tot 46 behandelingen in het eerste jaar. Het op de voorgestelde manier (“ongeveer” 33 behandelingen) toegankelijk maken van Gesuperviseerde Loop Training zal niet het beoogde effect sorteren en stuit daarmee dus op ernstige bezwaren. Niet alleen van de kant van het KNGF maar van het hele veld, zoals bleek in de bijeenkomst van 26 januari jl. (zie ook punt 7).
3. Het KNGF is verbaasd over het feit dat in het advies vrijwel geen aandacht wordt gegeven aan de bijna afgeronde (2016) concept multidisciplinaire richtlijn Perifeer Arterieel Vaatlijden onderste extremiteit. Deze richtlijn draagt ook bij aan de onderbouwing van de noodzakelijkheid van de pakketaanpassing.
4. In het rapport (p14 e.v.) is sprake van het verbeteren van de loopafstand als behandeldoel. De loopafstand is echter slechts de uitkomstmaat. Het (para)medische doel is door meer te bewegen het herstellend vermogen van het lichaam te verbeteren en de bloedtoevoer naar de benen te verbeteren door de vorming van collateralen. Conditieverbetering is een gunstig bijeffect.
5. Het KNGF plaatst vraagtekens bij het verder niet onderbouwde voorstel om claudicatio intermittens van de chronische lijst te halen. Met het opnemen van gesuperviseerde

oefentherapie in adequate omvang (> 33 behandelingen) zal het belangrijkste deel van de zorgvraag van verzekerden met perifeer arterieel vaatlijden zijn beantwoord. Het is echter niet zeker of er niet “restvragen” of “herhaalde therapieën” mogelijk moeten blijven. Het effect van het van de lijst halen van perifeer arterieel vaatlijden moet worden onderzocht voordat kan worden besloten om deze aandoening van de lijst te halen.

6. Op bladzijde 34, conclusie 5.5 staat: “Op basis van de onderzochte literatuur en de meta-analyses kunnen we geen onderbouwde uitspraken doen over de meest optimale vorm en duur van de gesuperviseerde oefentherapie”. Belangrijke factor daarbij is naar onze opvatting dat het steeds om een programma op maat van de individuele patiënt gaat. Tegen de achtergrond van deze opmerking, de opmerking onder nummers 2 en 5 en alle opmerkingen die in de bijeenkomst van 26 januari daarover werden gemaakt zou op dit moment een andere technische oplossing voor de formulering van de aanspraken meer voor de hand liggen. Onze suggestie is om bij Claudicatio Intermittens de regel dat de verzekerde de eerst 20 behandelingen voor eigen rekening moet nemen, te laten vervallen (bij voorkeur zou ook het eigen risico moeten vervallen voor deze groep patiënten).
7. Over de uitvoerbaarheid van stepped care bij CI is op 26 januari onder auspiciën van het Zorginstituut een bijeenkomst georganiseerd met alle betrokken partijen. Daar zijn actiepunten afgesproken die mede samenhangen met de uitvoerbaarheid. Het is met name van belang dat aanspraken en polisvoorwaarden zo worden geformuleerd dat er pas entree is tot zwaardere interventies, nadat gesuperviseerde looptraining met voldoende compliance niet succesvol is gebleken. Uit het concept advies blijkt dat in die gevallen de effectiviteit het grootst is. De percentages zijn (aanzienlijk) hoger dan de percentages in het rekenmodel.
8. KNGF en ClaudicatioNet zullen zich, in vervolg op de bijeenkomst van 26 januari gezamenlijk buigen over de wenselijkheid en wijze van uitvoering van eventuele certificering van fysiotherapeuten.

Per pagina

1. – p.7: het KNGF gaat ervan uit dat niet opnemen van de pakketcriteria noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid – welk naar ons idee goed meegenomen hadden kunnen worden – geen beletsel is voor een positief advies aan de Minister ten aanzien van een opname in het basispakket per 1-1-2017.
2. - p.7: de volgorde om eerst een advies over verstandige, zinnige en zuinige inrichting van de te verzekeren prestatie oefen- en fysiotherapie en daarna een advies over vergoeding van artrose, reumatische aandoeningen en hernia lijkt ons onlogisch
3. - p. 7: *‘Gelet op de patiëntengroep, zal de afbouw van de behandel frequentie niet voor iedereen gelijk zijn’* → Dit geldt voor iedere patiëntengroep dus de eerste zinsnede is onjuist/overbodig.
4. - p. 7: de mate waarin het substitutie-effect daadwerkelijk bereikt wordt is niet alleen afhankelijk van de wijze waarop de oefentherapie wordt uitgevoerd, maar ook van de mate van terughoudendheid van vaatchirurgen om vaatoperaties uit te voeren bij patiënten die nog onvoldoende conservatief behandeld zijn en de wijze waarop vaatchirurgen met hun afname in vaatoperaties om zullen gaan.
5. – 1.3.1; p. 10: zie opmerking 2.
6. – 1.3.2; p. 10-11: zie opmerking 1.
7. – 1.3.3; p.11: het feit dat een extern onderzoeksbureau is ingeschakeld roept bij ons opnieuw vraagtekens op ten aanzien van het besluit van het Zorginstituut om niet voor alle door de Minister verzochte aandoeningen (artrose, reuma en hernia) een advies te formuleren.
8. – 2.2.1; p. 15: de afkorting van GLT staat niet uitgeschreven.
9. – 2.2.1; p.15: graag toevoegen ‘multidisciplinair’ in ‘landelijk multidisciplinair platform’
10. – 4.1.2; p. 19: veel methodologische informatie over de ontwikkeling van KNGF-richtlijnen staan beschreven in de ‘Methodiek voor ontwikkeling, implementatie en bijstelling van KNGF-richtlijnen’. Dit document had meegenomen moeten worden door het Zorginstituut, waarmee de AGREE-score veel hoger uitkomt. Ditzelfde geldt trouwens voor het NHG. Daarnaast vragen wij ons af of zowel de Praktijkrichtlijn als de uitgebreidere Verantwoording en toelichting van de KNGF-richtlijn Symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (2014) zijn gebruikt voor de methodologische beoordeling.
11. – 4.2; p. 21: door verschillen in zorgverzekeringsmodellen tussen landen, zijn standpunten van niet-Nederlandse verzekeraars weinig relevant voor de Nederlandse situatie.
12. – 4.4.1; p. 22: de controlegroep in de vraagstelling is ‘niet gesuperviseerde oefentherapie’ maar had ‘elke andere vorm van usual care dan gesuperviseerde oefentherapie’ moeten zijn. Een

vergelijking tussen gesuperviseerde oefentherapie en bv. vaatoperaties of medicatie is namelijk veel relevanter in het kader van het te formuleren advies over opname in het basispakket dan uitsluitend te onderzoeken of fysiotherapeutische supervisie van toegevoegde waarde op oefentherapie.

13. – 4.4.5; p. 22: het is ons onduidelijk welke eenheid de SMD van 0.5 heeft. Als hiermee een effect size wordt bedoeld, vragen wij ons af of dit daadwerkelijk een geaccepteerde werkwijze van GRADE is om dit als klinisch relevant effect te gebruiken. Dit zou namelijk per uitkomstmaat en per patiëntengroep kunnen verschillen.

14. – 4.6.4.2; p. 26: van de 8 schalen wordt in 4 een significante verbetering gevonden op 12 maanden, in 1 een duidelijke trend en slechts in 3 geen effect. Daarom is de conclusie dat er bewijs van zeer lage tot matige kwaliteit is voor GEEN effect onjuist.

15. – 4.6.5.3; p. 26: er wordt een suggestie gewekt dat gesuperviseerde oefentherapie geen effect heeft op het reduceren van vaatoperaties, op basis van beschrijvende data uit 9 studies. Dit is echter een foute redenering, aangezien deelnemers aan wetenschappelijke studies doorgaans wordt verzocht om gedurende de onderzoeksperiode géén operaties of andere medische ingrepen te ondergaan. Enige uitzondering hierop zijn prospectieve studies waarin gerandomiseerd wordt in opereren en niet-opereren, maar deze studies zijn helaas niet geïnccludeerd in dit rapport (zie opmerking 12).

16. 4.7; p. 27: de conclusie over kwaliteit van leven is onjuist (zie opmerking 14).

17. 4.7; p. 27: de beantwoording van onderzoeksvraag 2 is onduidelijk. De subgroepanalyse heeft laten zien dat interventies langer dan 3 maanden tot grotere effecten leidt dan kortere interventies. Toch wordt gesteld dat de onderzoeksvraag niet beantwoord kan worden. Dit betwisten wij: er had geconcludeerd kunnen worden dat het aannemelijk is dat een behandeling uit minstens een x aantal maanden en een x aantal sessies zou moeten bestaan.

18. 5.2.1; p. 29 Subgroepenanalyse → zie opmerking 17.

19. 5.2.2; p. 30 Kwaliteit van leven → zie opmerking 14.

20. 5.4.2; p. 33 Omvang gesuperviseerde oefentherapie → zie opmerking 17. Gelukkig eindigt deze paragraaf toch met een voorstel voor een (minimale) interventie, zoals wij in opmerking 17 voorstelden.

21. 6.2.1; p. 37: in de berekening wordt uitgegaan van 33 sessies als gemiddelde. Echter, vanwege de frequente aanwezigheid van comorbiditeit in deze doelgroep is het aannemelijk dat dit gemiddelde op groepsniveau hoger uitkomt, om fysiotherapeuten in staat te stellen om ook kwetsbare ouderen met CI effectief te kunnen behandelen (met meer begeleiding). Het aantal van 33 sessies moet daarom geen maximum zijn, maar alleen een richtlijn.

22. 8.2; p. 41 Substitutie-effecten: er wordt gesproken over het in de basisverzekering opnemen van ongeveer 33 behandelingen. Dit aantal zou geen maximum moeten zijn, in verband met de frequente aanwezigheid van comorbiditeit (zie opmerking 21). Daarnaast wordt – net als op pagina 7

– aangegeven dat dit substitutie-effect afhankelijk is van de wijze waarop de oefentherapie wordt uitgevoerd. Dit is echter ook afhankelijk van de vaatchirurg: hoe vaak voert hij nog vaatoperaties uit bij patiënten die nog onvoldoende conservatief behandeld zijn en hoe gaat hij om met de afname in vaatoperaties (zie opmerking 4).



Zorginstituut Nederland
Sector Zorg, Programma Zorg Dichterbij
T.a.v. dhr. J. de Wit, adviseur
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Ons kenmerk: V16.004

Utrecht, 1 februari 2016

Betreft: Conceptrapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens

Geachte heer De Wit,

Met veel belangstelling hebben wij kennis genomen van het conceptrapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens.

Het bestuur is van mening dat het een gedegen rapport is en onderschrijft de in het conceptrapport opgenomen conclusies.

Met vriendelijke groet,
NEDERLANDSE VERENIGING VOOR VAATCHIRURGIE

Prof. dr. R. Balm
Voorzitter

Drs. J.W.M. Elshof
Secretaris Kwaliteit

Cc: drs. M. Hogervorst, voorzitter BeroepsbelangenVergadering, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Zorginstituut Nederland
T.a.v. Dhr. J. de Wit
jwit@zinl.nl

Betreft: Reactie VvOCM op het 'conceptrapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens'

Datum: 1 februari 2016

De VvOCM onderschrijft de conclusie van het rapport, namelijk dat:
'gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van niet-gesuperviseerd oefenen als effectieve behandeling kan worden beschouwd bij claudicatio intermittens. Gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met claudicatio intermittens voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.'

Ook ondersteunen wij de advisering om bij opneming in de basisverzekering flexibiliteit in de afbouw van de behandelfrequentie te borgen. Dat is ons inziens van belang, om zorg op maat te kunnen bieden.

Overige opmerkingen:

- Het is jammer dat de pakketcriteria noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid niet zijn meegenomen. Als reden daarvoor wordt aangegeven, dat er later dit jaar een advies gegeven zal worden over de inrichting van de (integrale) te verzekeren prestatie. De adviezen met betrekking tot de eerste behandelingen fysiotherapie (o.i: ook oefentherapie) bij artrose van heup en knie, reumatoïde aandoeningen en hernia met motorische uitval worden daardoor ook opgeschoven naar begin 2017. De volgorde waarin de adviezen uitgebracht worden lijkt daarom ongelukkig. Cliënten zullen daardoor voorlopig nog steeds onvoldoende toegang hebben tot effectieve oefentherapeutische zorg bij bovenstaande aandoeningen en onnodig veel gebruik maken van duurdere zorg, die momenteel wel vergoed wordt vanuit de basisverzekering. Dat is een onwenselijke situatie, die niet in het belang van de cliënt is, maar ook niet in het belang van de maatschappij.
- Er wordt gesproken over een (theoretisch) substitutie-effect, waarbij een kostenbesparing wordt behaald door de afname van de kans op een invasieve behandeling en door het schrappen van de aandoening claudicatio intermittens van de chronische lijst. Naast de kostenbesparing is het welbevinden en participatieniveau van cliënt volgens ons ook van groot belang. Door oefentherapeutische behandeling leert cliënt zelf de klachten te beïnvloeden. Dit heeft een gunstig effect op zowel het participeren als het welbevinden. Wij onderschrijven dan ook de uitkomst van het rapport waarin genoemd wordt dat het 'plausibel is om aan te nemen dat met het toenemen van de maximale loopafstand ook kwaliteit van leven verbetert'.
- In het rapport wordt aangegeven dat de behandeling van claudicatio intermittens bij voorkeur plaatsvindt aan de hand van het stepped care principe. Wij onderschrijven

dat. In de praktijk betekent dat, dat pas indien de minst invasieve behandeling (in dit geval gesuperviseerde oefentherapie) onvoldoende resultaat geeft, opgeschaald dient te worden naar een invasievere behandeling. Wij vragen ons af, hoe dit in de praktijk concreet gemaakt kan worden.

- Oefentherapeuten geven zorg 'op maat', waarbij motorisch leren en gedragsverandering vanuit de benaderingswijze van het biopsychosociaal model niet los van elkaar worden gezien. Gebaseerd op de individuele cliënt en diens behoefte maakt de therapeut keuzes voor de wijze waarop gedragsverandering en motorisch leren worden vormgegeven, zodat er een optimaal resultaat wordt behaald. De therapiesessies zijn er om te oefenen, te reflecteren en de cliënt die handvatten te geven, zodat deze in staat is het geleerde in het dagelijks leven in te zetten. Deze mate van zelfmanagement heeft de oefentherapeut met de inzet van therapie voor ogen. (zie beroepsprofiel oefentherapeut:
<http://www.vvocm.nl/Portals/1/Documents/Beroep/BeroepscodeProfiel/VvOCM%20Beroepsprofiel%20Oefentherapeut%202015.pdf>)
Hoeveel behandelingen nodig zijn om het gewenste resultaat te bereiken wisselt dus per situatie. Het is dan ook wenselijk om het aantal behandelingen van 33 per jaar als richtlijn op te nemen .
- Het rapport gaat over oefentherapie, gegeven door fysio- of oefentherapeuten Cesar/ Mensendieck. In het rapport wordt soms over beide groepen gesproken, soms alleen over fysiotherapeuten.

Ons verzoek is om in het rapport aan te geven dat in het gehele rapport, daar waar oefentherapie staat wordt bedoeld:

- oefentherapie gegeven door fysiotherapeuten of oefentherapeuten Cesar/ Mensendieck

en tevens om in het gehele rapport, daar waar alleen fysiotherapie staat, dat te vervangen door fysiotherapie/ oefentherapie. (Zo zijn oefentherapeuten Cesar/ Mensendieck bijvoorbeeld ook aangesloten bij ClaudicatioNet, waarbij zij aan dezelfde scholingseisen voldoen).

Tot slot willen we aangeven, dat we het prettig vinden dat we vanuit de VvOCM hebben kunnen reageren op het conceptrapport. Ook in het vervolgtraject willen we graag betrokken worden/ blijven.

Met vriendelijke groet,



Viola Zegers, directeur

Sier, mw. C.H.M.

Van: Monique van der Wel [m.vanderwel@nvz-ziekenhuizen.nl]

Verzonden: donderdag 28 januari 2016 22:20

Aan: Wit, J.C. de

CC: Harrie Kemna

Onderwerp: RE: Consultatie conceptrapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens

Geachte heer De Wit, beste Johan,

We hebben het conceptrapport 'Gesuperviseerde looptraining bij claudicatio intermittens' ontvangen. Hieronder tref je onze reactie aan. Onze opmerkingen gaan vooral over de timing van dit onderzoek en over de onderbouwing van de berekende kostenbesparingen.

1. Wij kunnen ons goed vinden in de conclusie dat gesuperviseerde oefentherapie als effectieve behandeling kan worden beschouwd bij deze aandoening.
2. We vinden het qua planning ongelukkig dat het ZiNL een meta-analyse laat doen, terwijl de wetenschappelijke vereniging bezig is met ontwikkeling van een richtlijn. Dit leidt tot dubbel werk en brengt onmiddellijk de vervolgactie met zich mee dat beide rapporten bij elkaar gebracht zullen moeten worden, om tot zinvolle conclusies te komen.
3. In het rapport is opgenomen dat een effectieve gesuperviseerde oefentherapie uit ongeveer 33 behandelingen bestaat, verspreid over een jaar. Waarbij na een intensieve periode de frequentie geleidelijk aan wordt afgebouwd, met als uiteindelijk doel het zelfstandig voortzetten van het lopen (blz 39, 41). Het is onduidelijk waar dit aantal nu precies op gebaseerd is. Dit aantal zou voor een groot deel van de patiëntenpopulatie te laag ingeschat zijn, aldus professionals uit de ziekenhuizen.
4. In de rapportage is de aanname opgenomen dat stepped care een mogelijkheid is bij 95% van de patiënten. Het is onduidelijk waar dit percentage op gebaseerd is; ligt dit percentage niet lager?
5. Voor het tarief voor looptraining wordt gerekend met een bedrag van € 30. Dit tarief lijkt ons niet realistisch en zal in werkelijkheid hoger liggen.
6. Het onderzoek van Fokkenrood wordt aangehaald in de rapportage. Hierin zou de basis liggen voor de stelling dat het kostenverschil tussen een conservatief traject en een invasief traject ruim € 9000 zou bedragen. In het betreffende onderzoek hebben wij echter geen kostencomponent kunnen vinden. Daarnaast zou het tarief voor een operatieve behandeling van claudicatio intermittens volgens onze gegevens (opendisdata.nl) € 6390 bedragen (in 2014). Dat is een groot verschil met de genoemde € 9850 uit het onderzoek. De stelling dat er ruim € 9.000 te besparen is door patiënten een conservatief traject te laten doorlopen is wat ons betreft dan ook niet goed onderbouwd.
7. In de berekening van het substitutie-effect is geen afslagpercentage opgenomen voor patiënten die op dit moment al gebruik maken van looptraining en daarna alsnog een behandeling krijgen. Voor deze categorie patiënten is geen daling van het aantal ziekenhuisbehandelingen te verwachten. Het effect op mogelijke substitutie wordt dan ook overschat.
8. In de rapportage is opgenomen dat gesuperviseerde oefentherapie bij 50-70% van de patiëntenpopulatie effectief is. Het te hanteren percentage heeft grote consequenties voor het bedrag dat mogelijk door substitutie kan worden bespaard. De genoemde percentages zouden dan ook beter moeten worden onderbouwd op basis van onderzoek. Gezien het feit dat de marge zo breed is en er de nodige onzekerheden zijn (ook qua aantal behandelingen dat nodig is voor het effectief maken van de gesuperviseerde oefentherapie), is het niet realistisch dat € 24,7 miljoen euro te besparen is.

Wij vertrouwen erop dat u onze opmerkingen verwerkt in de definitieve versie en wensen u succes met de afronding van het rapport.

Met vriendelijke groet, mede namens Harrie Kemna,

Monique van der Wel
Beleidsadviseur



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen

T 030 2739364
M 06 26590032

Oudlaan 4
Postbus 9696
3506 GR Utrecht

m.vanderwel@nvz-ziekenhuizen.nl
www.nvz-ziekenhuizen.nl

Van: Wit, J.C. de [<mailto:JWit@zinl.nl>]

Verzonden: woensdag 6 januari 2016 11:14

Aan: 'Redeker, Hans'; 'Viola Zegers'; 'm.lensink@zn.nl'; 'Gaillard, Ingeborg'; 'info@demedischspecialist.nl'; 'info@hartenvaatgroep.nl'; 'Winny Toersen'; 'nvvv@nvvh.knmg.nl'; 'nvvh@nvvh.knmg.nl'; 'nvvr@radiologen.nl'; 'lhv@lhv.nl'; 'info@nhg.org'; Harrie Kemna; NFU

Onderwerp: Consultatie conceptrapport gesuperviseerde oefentherapie bij claudicatio intermittens

Urgentie: Hoog

Geachte dames en heren,

Hierbij zenden wij u ter consultatie ons conceptrapport: 'Gesuperviseerde looptraining bij claudicatio intermittens'. Als apart attachement is meegezonden het onderzoeksrapport van META (bijlage 3 bij ons conceptrapport).

Uw reactie op dit conceptrapport ontvangen wij graag **uiterlijk dinsdag 2 februari 2016**.

Wij verzoeken u om uw reactie in een **Word-document of als pdf** aan ons toe te zenden. Dit in verband met de publicatie van uw reactie als onderdeel van ons rapport. U kunt uw reactie per email zenden aan ondergetekende.

Het conceptrapport en uw reacties zullen wij agenderen voor de vergadering van onze Wetenschappelijke Adviesraad (15 februari) en vervolgens voor de openbare vergadering van de Adviescommissie Pakket (ACP) van 18 maart 2016. Beide commissies brengen advies uit aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut.

Vaststelling van het rapport door de Raad van Bestuur van het Zorginstituut is voorzien op 29 maart 2016.

Uw reactie zien wij met belangstelling tegemoet.

Met vriendelijke groet,

Johan de Wit
Adviseur

.....
Programma Zorg Dichtbij
Sector Zorg
Zorginstituut Nederland
Eekholt 4 | 1112 XH | Diemen
Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

.....
T +31 (0)20 797 87 97
M +31 (0)6 52 37 74 36
jwit@zinl.nl
<http://www.zorginstituutnederland.nl>

DISCLAIMER:

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Als u niet de geadresseerde bent of als dit bericht abusievelijk aan u is verstuurd, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Zorginstituut Nederland aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was mistakenly sent to you, please inform the sender and delete the message. The National Health Care Institute accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, Postbus 9696, 3506 GR Utrecht, <http://www.nvz-ziekenhuizen.nl/>
KvK: 40482194 Btw-nummer: 802551129B01

Dit e-mailbericht is afkomstig van de NVZ. De informatie verzonden met dit e-mail bericht is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u niet de beoogde geadresseerde bent, verzoeken wij u vriendelijk dit aan ons te melden (nvz@nvz-ziekenhuizen.nl) en het origineel en eventuele kopieën te verwijderen.

Denk aan het milieu voor u dit bericht print!

160201 Reactie De Hart&Vaatgroep op het conceptrapport 'Gesuperviseerde looptraining bij claudicatio intermittens'.

Hieronder onze reactie op de conclusies van het rapport:

- Blz. 7: 'Wij concluderen dat gesuperviseerde oefentherapie ten opzichte van niet-gesuperviseerd oefenen als effectieve behandeling kan worden beschouwd bij claudicatio intermittens. Gesuperviseerde oefentherapie bij patiënten met claudicatio intermittens voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.'
De Hart&Vaatgroep schaart zich, gezien de evidence, geheel achter deze conclusie. Voor de patiënt met claudicatio intermittens is het uitermate belangrijk dat dit inzicht met bewijzen gestaafd is.
- Blz. 7: 'Een effectieve gesuperviseerde oefentherapie bestaat uit ongeveer 33 behandelingen verspreid over een jaar, waarbij de behandeldoelen zoals beschreven in de KNGF-richtlijn worden nageleefd. Na een intensieve(re) startperiode van de gesuperviseerde oefentherapie, wordt de behandelfrequentie geleidelijk afgebouwd, met als doel uiteindelijk te komen tot een zelfstandige voortzetting van het oefenen. Gelet op de patiëntengroep, zal de afbouw van de behandelfrequentie niet voor iedereen gelijk zijn. Het is daarom van belang dat bij de eventuele opnemings van deze interventie in de basisverzekering een zekere flexibiliteit in de afbouw van de behandelfrequentie is geborgd.'
De Hart&Vaatgroep constateert een discrepantie tussen de aantallen behandelingen die in de richtlijn 'Symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden' van het KNGF geadviseerd worden (29-46) en de aantallen die hier genoemd worden (ong. 33). Juist gezien de opmerking 'Gelet op de patiëntengroep, zal de afbouw van de behandelfrequentie niet voor iedereen gelijk zijn.' is het belangrijk dat er ook bij een langere duur van de behandelingen/afbouw recht op vergoeding is van die behandelingen. De mogelijkheid zou dan ook ingebouwd moeten worden dat er recht op aanspraak op vergoeding voor 46 behandelingen is.

Reactie prof. dr. Teijink

Bijlage 1

33 sessies per jaar?

Het aantal van 33 sessies/jaar komt op mij toch een beetje teveel handjeklap over. Ook de uiteindelijke conclusie van de ME-TA analyse stelt: *Het is plausibel dat langduriger oefenen meer effect heeft op de te bereiken maximale loopafstand, maar het is vanuit doelmatigheid de vraag of dit blijvend onder supervisie van een fysiotherapeut moet gebeuren.*

Met de keus voor 33 sessies zal die vraag ook niet beantwoord worden.....!

Ik wil het nog sterker stellen: 46 sessies eerste jaar, 4 sessies mogelijk per jaar levenslang. En wat te doen met recidivisten??? Een boost via de FT werkt uitstekend is mijn jarenlange ervaring. Bewijs: is er niet!

Ik onderschrijf dan ook de vraagstelling, maar maak bezwaar tegen het op voorhand weggooien van het kind met het badwater wat nu mogelijk zou gebeuren. Zie voor de 33 vs. 46 sessies het rapport.

Sterker: Meer dan 15 jaar intensief toepassen van GLT in de praktijk heeft mij geleerd dat duurzaam onderhouden van het geleerde van essentieel belang is. Ik zou mij dan ook sterk willen maken voor een levenslange begeleiding bestaande uit 4 sessies/jaar bij een daartoe opgeleide (ClaudicatioNet fysiotherapeut. Deze investering van 120 euro/jaar per patiënt (waarbij zeker niet alle patiënten daar gebruik van zullen/willen maken) is al kosten effectief als bij 1 op de 80 daarvan een interventie kan worden voorkomen. En neemt u van mij aan (level 4), een patiënt bij de vaatchirurg die opnieuw klachten heeft en al een traject GLT heeft doorlopen gaat in de meeste gevallen (zeker als niet opnieuw GLT kan worden opgestart) voor een interventie. Ook dat is een gedachte die pas middels onderzoek weerlegt kan worden.

Ik mis in het rapport dan ook een voorstel over hoe om te gaan met recidivisten. Of patiënten die twee jaar na een traject GLT bij de huisarts terloops opmerken dat ze nog steeds last hebben van “dat been”.

Met het door rekenen van de KNGF richtlijn komt het voorgestelde aantal sessies/jaar op **46 sessies in het eerste jaar na diagnosestelling**. ERASE had 43 sessies nodig.

Het kwaliteitssysteem van ClaudicatioNet maakt het eenvoudig mogelijk (dit vormt onderdeel van onze beoogde **kwaliteitsslag 2017**), om systematische overschrijders daarop aan te spreken en middels intervisie te coachen in het efficiënter uitvoeren van de geboden behandeling. Uiteindelijk is het mogelijk om systematische overschrijders zonder verbeter tendens te royeren (van de zorgzoeker te verwijderen). In de toekomst geplande toepassingen van E- en M-health beogen vervolgens een verdere reductie van het aantal benodigde sessies.

In het licht van de discussie over het aantal sessies wil ClaudicatioNet het zorginstituut voorleggen om in het advies de volgende overweging mee te nemen:

Deze categorie patiënten heeft een chronische (levenslange) aandoening. Zo lang zij verouderen zal de atherosclerose doorgaan en bestaat het risico op recidief klachten. In

onze optiek moet patiënten de mogelijkheid worden geven om, al dan niet met tussenkomst van de huisarts, opnieuw contact op te kunnen laten nemen met hun behandelend claudicatiotherapeut. In de literatuur is niets bekend over de effecten van een herhaald conservatief traject. In mijn dagelijkse praktijk probeer ik altijd patiënten hiertoe te motiveren (om hen vervolgens te helpen de zorgverzekeraar hiervan te overtuigen), met regelmatig goed resultaat. Gezien het feit dat overgaan tot een interventie direct met aanzienlijke kosten gepaard gaat (een 6-10 voudige kosten toename in vergelijking met een volwaardig traject (jaar lang, 46 sessies) gesuperviseerde looptherapie). En gezien het feit dat bij recidivisten mogelijk met veel minder sessies zou kunnen worden volstaan. Zolang een en ander gebeurt onder de vleugels van ClaudicatioNet worden recidiverende patiënten gedetecteerd (EPD aanpassing eind 2016) en kan ook hier een benchmark op worden gemaakt.

Vanuit doelmatigheid bezien is het JUIST van belang deze patiënt onder de hoede te laten blijven van de Claudicatio therapeut. Dit gezien de minimale kosten die hier mee gepaard gaan in vergelijking met een interventie.

Bijlage 2

Daarnaast wordt invasieve therapie aanbevolen aan patiënten met ernstige functiebeperkingen (1), als er redelijkerwijs verbetering is te verwachten van de invasieve therapie (2), als conservatieve therapie faalde (3), en als de mogelijke voordelen van een behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's (4) (bewijs klasse B).

Ik realiseer mij dat bovenstaande tekst uit een richtlijn afkomstig is, maar het is goed dat de lezer van dit rapport zich realiseert dat deze tekst op meerdere wijzen is te interpreteren. Centraal moet de vraag staan:

Wie beoordeelt de genoemde factoren (de huisarts of de interventionist die respectievelijk beperkt of geen kennis heeft van het beoordelen (inschatten) van functiebeperking) en in welke setting (spreekkamer (huisarts / vaatchirurg, functie laboratorium)?

Op deze wijze naar de genoemde argumenten kijkend kom ik tot de volgende kanttekeningen:

1. Wat is een ernstige functiebeperking en in hoeverre belemmert deze een traject GLT? In Noorwegen leerde ik dat de vaatchirurg samen met de patiënt een stuk gaat wandelen, een aantal trappen oploopt etc. Pas dan is redelijkerwijs een inschatting mogelijk van de belemmering van andere functiebeperkingen dan het perifere vaatlijden. Ten onrechte menen veel dokters dat COPD, hartfalen, stabiele AP etc. functiebeperkingen zijn die een interventie rechtvaardigen. Het tegendeel blijkt waar!
Een verwijzing naar een daartoe opgeleide en deskundige therapeut geeft in korte tijd de gewenste analyse. Ik ontvang regelmatig terugkoppeling van therapeuten die aangeven dat de claudicatio intermittens niet (meer) de belemmerende factor vormt (maar bijvoorbeeld de eveneens aanwezige COPD). Idealiter is de geboden training daar dan al op aangepast.

2. Redelijkerwijs is ALTIJD verbetering te verwachten van invasieve therapie!!! Als dit een argument zou zijn om over te gaan tot interventie is het eigenlijk een carte blanche.
3. Het falen van conservatieve therapie is een terecht argument , MITS aan voorwaarden van dat conservatieve traject is voldaan. Iemand 6 weken huiswaarts sturen met een foldertje is geen conservatief traject!
4. Als de mogelijke voordelen van een behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's is een gevaarlijke indicator om over te gaan tot interventie. Op individueel niveau is het risico op een complicatie relatief gering. Op populatie niveau betreft een ernstig complicatie percentage van 1% al gauw enige honderden patiënten in Nederland per jaar.

Bijlage 3.

Gommans LN, Hageman D, Jansen I, de Gee R, van Lummel RC, Verhofstad N, Scheltinga MR, Teijink JA. Minimal correlation between physical exercise capacity and daily activity in patients with intermittent claudication.

J Vasc Surg. 2016 Jan 21. pii: S0741-5214(15)02187-4. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.060. [Epub ahead of print]

artikel bijgevoegd als .pdf bestand

Commentary

Authors:

David Hageman¹, Lindy N.M. Gommans^{1,2}, Hugo J.P. Fokkenrood^{1,2}, Mark J.W. Koelemay³, Joep A.W. Teijink^{1,2}

Affiliations:

1. Department of Vascular Surgery, Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands;
2. CAPHRI Research School, Maastricht University, the Netherlands;
3. Department of Vascular Surgery, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands.

Corresponding author:

Prof. Joep A.W. Teijink, MD, PhD, vascular surgeon

Department of Vascular Surgery, Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands

E-mail: joep.teijink@catharinaziekenhuis.nl

Telephone: +31 40 2396349

Commentary on “Supervised versus Unsupervised Exercise for Intermittent Claudication: A Systematic Review and Meta-analysis”

With interest we read the results of the systematic review and meta-analysis conducted by Vemulapalli et al.¹ The authors emphasized the underutilization of supervised exercise (SE) in the treatment of intermittent claudication (IC) given the lack of reimbursement and unawareness by physicians and patients. They compared the effectiveness of SE and unsupervised exercise (UE) on improvement of walking distance, community-based walking and quality of life (QoL) in patients with IC. SE showed a significant improvement in treadmill walking distance over UE, with an overall effect size of 0.77 after 6 months of follow-up. However, the lack of difference on QoL between SE and UE was considered most importantly by the authors. Authors further concluded that given this lack of evidence that SE improves QoL, considerations regarding reimbursement policies should be postponed till further evidence has been provided. We strongly dispute this conclusion for several reasons and have some comments on the methodology as used in their meta-analysis.

QoL is defined by the World Health Organization (WHO) as individuals' perception of their position in life in the context of culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards, and concerns.² The WHO defines health as a state of complete physical, mental and social wellbeing and not merely the absence of disease or infirmity.³ Thus, QoL is only partially determined by an individual's health. In the context of assessment disease severity and evaluating treatment results, we as clinicians and researchers are usually interested in the aspects of QoL that are most related to health (hrQoL) and functional status. When using hrQoL and functional status instruments, the outcomes found are subjective, since it is the patient that fills the instrument.

Improvement of general hrQoL seems to be an attractive intention. However, it would be an illusion to expect that SE improves such a disease-specific, general health measure. For policy decision-making it would be better to compare treatment strategies (SE, UE and vascular interventions) on morbidity, mortality and costs.

In the multicenter randomized controlled trial (RCT) EXITPAD study the UE group was named WA (walking advice) and comprised a 'go home and walk' advice.⁴ Hardly an attractive alternative to SE, as the authors try to make us believe. Since well-developed SE programs are simply not available in most developed countries, in daily practice the only true alternative to SE is an invasive intervention (i.e. percutaneous transluminal angioplasty or bypass surgery), even though the most recent NICE 2012 guideline advocates a stepped care approach in which invasive interventions are reserved for those patients who fail to improve or progress despite SE.⁵ Popplewell et al. recently addressed the complex issue of preventing SE from coming to fruition. The answer seems to fall in three categories,

being patient resistance, professional self-interest and the lack of funding for SE, while on the other hand the number of interventions performed for IC is unrestricted.⁶ However, vascular interventions are more expensive and with serious associated risks.^{7,8} The CLEVER study reported that both SE and invasive interventions provided comparable durable improvement in functional status and in quality of life up to 18 months.⁹ So, being consequent, do the authors advise postponing reimbursement on vascular interventions as well?

A general problem of RCTs and systematic reviews thereof is, that external validity is inevitably less than perfect because the treatment response can be influenced strongly by the doctor-patient relationship, Hawthorne and placebo effects.^{10,11} As in the current comparison between SE and UE, the participants allocated to UE are more aware of the importance of exercise and receive at least certain supervision at for instance the visits for the outcome assessments. These effects might lead to underestimation of the relative benefits of SE compared to UE in clinical practice. A study by Bartelink et al. showed that walking exercise was not carried out by almost half of patients that received walking instructions.¹² And from those who did, only 44% reached optimum intensity and only 25% reached optimum frequency. Lack of specific advice and supervision were found to be important barriers.

Finally, some methodological issues of the Vemulapalli study make a true comparison of SE and UE at least disputable.

1. According to Vemulapalli et al., previous studies assessing the efficacy of SE versus UE have been underpowered. Authors included 27 studies accounting for 2,074 patients with IC. However, authors included two double studies. The studies of Nicolai et al. and Van Asselt et al. actually represent the similar dataset.^{4,13} The same accounts for the studies of Patterson et al. and Pinto et al.^{14,15} Therefore, the number of unique studies is 25.
2. Of these 25 unique studies, eight were not included in the analysis on walking distances nor on QoL, thereby reducing the power of this meta-analysis by almost 40%. Remarkably, no explanation was provided for ignoring these studies. Conclusions of the hrQoL outcome were actually based on just 4 studies including 229 patients.
3. Vemulapalli et al. only reported on the general QoL, as based on SF-36 scores. Relevant subdomains (e.g. pain and physical function) were not separately analyzed, as was done in the Cochrane review by Fokkenrood et al.¹⁶ Virtually none of the included studies used a disease specific instrument to measure hrQoL. Single studies used the Intermittent Claudication Questionnaire (ICQ) and Vascular Quality of Life Questionnaire (VascuQoL).

4. Remarkably, the study by Nicolaï et al. was not included in the QoL analysis. This is the largest study to date (n=304) assessing QoL between SE and UE groups and observed significant differences in relevant domains of the SF-36.⁴
5. Authors noted the limited number of participants of the Cochrane review by Fokkenrood et al.¹⁶ The discrepancy in sample size between both studies is due to several factors.
 - a. The Vemulapalli analysis included three studies that were published after the search strategy of the Cochrane review was closed.¹⁷⁻¹⁹
 - b. Three observational studies were included, whereas Fokkenrood et al. included RCT designs only.²⁰⁻²²
 - c. A more serious concern we have on the remaining studies included by Vemulapalli et al., but intentionally excluded in the Cochrane review by Fokkenrood et al. A reason for exclusion lies within the type of exercise therapy that was provided in the treatment arms since three studies included alternative forms of SE. Two studies used supervised leg cranking and one study compared supervised progressive resistance training with UE.^{18, 23, 24} These are completely different exercise modalities and introduce heterogeneity to the SE protocol since SE therapy in other studies consisted of walking under supervision.
6. Another concern might be the inclusion of four additional studies, where the unsupervised treatment arm contained some important elements of supervision, e.g. exercise logs, control visits once each week and regular phone calls.^{14, 25-27} Hardly comparable to a 'go home and walk' advice such as was given in for example the EXITPAD study.^{4, 16} [ENREF 2](#) Inclusion of patients who received a form of supervision in the UE group leads to an underestimation of the reported effect by Vemulapalli et al. We argue that these studies compared not two types of supervision, but rather a gradual decline from SE to UE. The term home-based exercise (HBE) would be more appropriate for these kind of exercise regimens since patients performed this therapy in their home environment, while having regular contact with a health care provider. A recent meta-analysis on the gradual effect of supervision on walking distances conducted by Gommans et al. categorized treatment arms by classifying the type of supervision given per arm.²⁸ Gommans et al. defined four different groups (no supervision or WA/WA without supervision/HBE with some supervision/SE), thereby making, at least to our opinion, a fairer judgement on the effects of supervision.

Unfortunately, the authors fail to notice some important additional benefits that SE has to offer over UE. Based on the accumulating evidence regarding the benefits of lifestyle modification programs, patients are supported in carrying out the necessary lifestyle changes.²⁹ A series of SE sessions clearly

provide better opportunities for encouraging health-related behavior changes than UE or a vascular intervention.³⁰ In our experience a lifelong habit of sedentary behavior and patients' reluctance to exercise due to leg pain during walking can only be changed by concerted and prolonged efforts under professional supervision.

The potential positive influence on lifestyle is just one argument for advocating SE as the primary treatment for IC patients. Another one would be the positive influence of SE on the complete vascular branch, including the contralateral limb, which may appear not to be affected. SE also trains the cardiorespiratory system and improves overall fitness, which at the same time significantly reduces long-term cardiovascular morbidity and mortality.³¹ Impossible to achieve by sending a patient home or a single vascular intervention.³⁰ In addition, SE allows to differentiate and further explore the influence of comorbidities (e.g. osteoarthritis, chronic obstructive pulmonary disease) and provides the opportunity to offer a 'custom-made' therapy incorporating treatment of actual comorbidities. Last but not least, SE can be employed in a group setting, giving patients the chance to share their emotions and experiences. Group-based interventions also tend to increase intrinsic motivation for exercise programs.³²

In conclusion, the advice to delay policy decision-making on investments in SE programs based on a lack of difference in general QoL of SE programs compared to UE makes no sense, if at all, cannot be drawn on the review done by Vemapamulli et al. In our opinion future comparisons should focus on optimized exercise programs and the eventual comparison with vascular interventions.

References

1. Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, Schmit K, Banks A, Heidenfelder B, et al. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*.
2. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19–22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization).
3. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science & medicine* (1982) 1995;41(10):1403-9.
4. Nicolai SP, Teijink JA, Prins MH. Multicenter randomized clinical trial of supervised exercise therapy with or without feedback versus walking advice for intermittent claudication. *Journal of vascular surgery* 2010;52(2):348-55.
5. Layden J, Michaels J, Bermingham S, Higgins B. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed)* 2012;345:e4947.
6. Popplewell MA, Bradbury AW. Why do health systems not fund supervised exercise programmes for intermittent claudication? *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2014;48(6):608-10.
7. Fokkenrood HJ, Scheltinga MR, Koelemay MJ, Breek JC, Hasaart F, Vahl AC, et al. Significant savings with a stepped care model for treatment of patients with intermittent claudication. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2014;48(4):423-9.
8. Nordanstig J, Smidfelt K, Langenskiold M, Kragsterman B. Nationwide experience of cardio- and cerebrovascular complications during infrainguinal endovascular intervention for peripheral arterial disease and acute limb ischaemia. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2013;45(3):270-4.
9. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, 3rd, Cohen DJ, Reynolds MR, et al. Supervised Exercise, Stent Revascularization, or Medical Therapy for Claudication Due to Aortoiliac Peripheral Artery Disease: The CLEVER Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65(10):999-1009.
10. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet* 2005;365(9453):82-93.
11. Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. The Hawthorne effect: stronger than the placebo effect? *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2011;78(4):335-6.
12. Bartelink ML, Stoffers HE, Biesheuvel CJ, Hoes AW. Walking exercise in patients with intermittent claudication. Experience in routine clinical practice. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 2004;54(500):196-200.
13. van Asselt AD, Nicolai SP, Joore MA, Prins MH, Teijink JA. Cost-effectiveness of exercise therapy in patients with intermittent claudication: supervised exercise therapy versus a 'go home and walk' advice. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2011;41(1):97-103.
14. Patterson RB, Pinto B, Marcus B, Colucci A, Braun T, Roberts M. Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. *Journal of vascular surgery* 1997;25(2):312-8; discussion 318-9.
15. Pinto BM, Marcus BH, Patterson RB, Roberts M, Colucci A, Braun C. On-Site Versus Home Exercise Programs: Psychological Benefits for Individuals With Arterial Claudication. *Journal of Aging & Physical Activity* 1997;5(4):311.

16. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;8:Cd005263.
17. Guidon M, McGee H. One-year effect of a supervised exercise programme on functional capacity and quality of life in peripheral arterial disease. *Disability and rehabilitation* 2013;35(5):397-404.
18. Parmenter BJ, Raymond J, Dinnen P, Lusby RJ, Fiatarone Singh MA. High-intensity progressive resistance training improves flat-ground walking in older adults with symptomatic peripheral arterial disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013;61(11):1964-70.
19. Schlager O, Hammer A, Giurgea A, Schuhfried O, Fialka-Moser V, Gschwandtner M, et al. Impact of exercise training on inflammation and platelet activation in patients with intermittent claudication. *Swiss medical weekly* 2012;142:w13623.
20. Degischer S, Labs KH, Hochstrasser J, Aschwanden M, Tschoepf M, Jaeger KA. Physical training for intermittent claudication: a comparison of structured rehabilitation versus home-based training. *Vascular medicine (London, England)* 2002;7(2):109-15.
21. Imfeld S, Singer L, Degischer S, Aschwanden M, Thalhammer C, Labs KH, et al. Quality of life improvement after hospital- based rehabilitation or home-based physical training in intermittent claudication. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten* 2006;35(3):178-84.
22. Fakhry F, Spronk S, de Ridder M, den Hoed PT, Hunink MG. Long-term effects of structured home-based exercise program on functional capacity and quality of life in patients with intermittent claudication. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2011;92(7):1066-73.
23. Nawaz S, Walker RD, Wilkinson CH, Saxton JM, Pockley AG, Wood RF. The inflammatory response to upper and lower limb exercise and the effects of exercise training in patients with claudication. *Journal of vascular surgery* 2001;33(2):392-9.
24. Zwierska I, Walker RD, Choksy SA, Male JS, Pockley AG, Saxton JM. Upper- vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *Journal of vascular surgery* 2005;42(6):1122-30.
25. Treat-Jacobson D, Bronas UG, Leon AS. Efficacy of arm-ergometry versus treadmill exercise training to improve walking distance in patients with claudication. *Vascular medicine (London, England)* 2009;14(3):203-13.
26. Savage P, Ricci MA, Lynn M, Gardner A, Knight S, Brochu M, et al. Effects of home versus supervised exercise for patients with intermittent claudication. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation* 2001;21(3):152-7.
27. Allen JD, Stabler T, Kenjale A, Ham KL, Robbins JL, Duscha BD, et al. Plasma nitrite flux predicts exercise performance in peripheral arterial disease after 3months of exercise training. *Free radical biology & medicine* 2010;49(6):1138-44.
28. Gommans LN, Saarloos R, Scheltinga MR, Houterman S, de Bie RA, Fokkenrood HJ, et al. Editor's choice--The effect of supervision on walking distance in patients with intermittent claudication: a meta-analysis. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2014;48(2):169-84.
29. Galea MN, Weinman JA, White C, Bearne LM. Do behaviour-change techniques contribute to the effectiveness of exercise therapy in patients with intermittent claudication? A systematic review. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2013;46(1):132-41.
30. Cunningham MA, Swanson V, Pappas E, O'Carroll RE, Holdsworth RJ. Illness beliefs and walking behavior after revascularization for intermittent claudication: a qualitative study. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 2014;34(3):195-201.
31. Sakamoto S, Yokoyama N, Tamori Y, Akutsu K, Hashimoto H, Takeshita S. Patients with peripheral artery disease who complete 12-week supervised exercise training

- program show reduced cardiovascular mortality and morbidity. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society 2009;73(1):167-73.
32. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). Circulation Cardiovascular quality and outcomes 2009;2(1):25-32.