



Nederlandse samenvatting

Multipele Sclerose (MS) is een aandoening waarbij de beschermlaag (myeline) rondom de zenuwen in de hersenen en het ruggenmerg, alsmede de zenuwbanen (axonen) zelf worden aangetast door ontstekingen in het centrale zenuwstelsel. Dit proces kan overal in het centrale zenuwstelsel ontstaan, leidend tot een breed scala aan neurologische symptomen. Frequente MS-symptomen zijn spierzwakte, slechtere balans, cognitieve klachten, spasmes, zichtproblemen, pijn, depressie en vermoeidheid. Vermoeidheid is één van de meest frequente symptomen van patiënten met MS. Het kan invloed hebben op vele aspecten van het dagelijks leven, waaronder het leven thuis en op de werkplek. MS-gerelateerde vermoeidheid is een moeilijk te definiëren begrip, aangezien het een complex en multifactorieel probleem is. In dit proefschrift is vermoeidheid gedefinieerd als: 'een subjectief gebrek aan fysieke en/of mentale energie dat interfereert met het normale dagelijks leven, ervaren door het individu of de verzorger/zorgverlener'. Er bestaan veel farmacologische en niet-farmacologische behandelingen voor vermoeidheid, echter, behandelingen die bewezen effectief zijn, zijn schaars. Dit proefschrift is onderdeel van het TREFAMS-ACE onderzoeksprogramma 'TREATment of FATigue in patients with MS – Aerobic training, Cognitive behavioural therapy, Energy conservation management'; in het Nederlands: de behandeling van vermoeidheid bij patiënten met MS – Aerobe training, Cognitieve gedragstherapie, Energiemanagement'. Dit is een groot landelijk onderzoeksprogramma waarin drie revalidatiebehandelingen zijn onderzocht. Alle drie deze behandelingen worden al regelmatig in de klinische praktijk toegepast. Het TREFAMS-CGT onderzoek is de focus van dit proefschrift. Uit de literatuur is gebleken dat zowel cognitieve als gedragsmatige factoren kunnen bijdragen aan vermoeidheid. Dit heeft geleid tot de veronderstelling dat cognitieve gedragstherapie (CGT) een effectieve behandeling kan bieden voor vermoeidheid. Het doel van CGT is om niet-functionele gedachten, emoties en gedrag, en de interactie tussen deze factoren te veranderen, en daarmee de ervaren vermoeidheid te verminderen. Hiervoor worden bestaande gedachtes rond vermoeidheid uitgedaagd en wordt een graduele opbouw van fysieke en sociale activiteiten gestimuleerd. Naast de veronderstelling dat dit vermoeidheid zal verlichten, wordt aangenomen dat ook de sociaal-maatschappelijke participatie door CGT zal verbeteren.

Deze samenvatting zal worden vervolgd met het kort uiteenzetten van de resultaten van ieder hoofdstuk in dit proefschrift, aan de hand van de volgende driedeling: 1. Cardiopulmonaire inspanningstesten bij patiënten met MS, 2. MS-gerelateerde vermoeidheid en sociaal-maatschappelijke participatie en 3. Cognitieve gedragstherapie voor MS-gerelateerde vermoeidheid.

1. Cardiopulmonaire inspanningstesten bij patiënten met MS

Patiënten met MS zijn gemiddeld genomen minder fysiek actief in vergelijking met gezonde individuen. Gezien de uitdagingen met fysieke activiteit is het begrijpelijk dat vele patiënten in een vicieuze cirkel komen van de-conditionering. In onderzoek zijn de positieve effecten van inspanningstherapie aangetoond om deze vicieuze cirkel te doorbreken. In het kader van de-conditionering en mogelijke behandelingen hiervan zijn maximale inspanningstesten een frequent gebruikt meetinstrument om cardiopulmonaire fitheid te meten bij patiënten met chronische aandoeningen. Tijdens een maximale inspanningstest wordt de weerstand op bijv. een fietsergometer of loopband geleidelijk opgevoerd totdat de maximale inspanning is bereikt.

In **hoofdstuk 2** wordt de uitvoerbaarheid en veiligheid van deze maximale inspanningstesten bij patiënten met MS onderzocht door middel van een systematische samenvatting van de literatuur. Een systematische zoektocht naar literatuur leverde 46 relevante studies op, met in totaal 1483 patiënten die een inspanningstest hebben uitgevoerd. Aan de hand van een gestructureerd data-extractieformulier werden de studies gecheckt op de volgende 10 uitvoerbaarheids/haalbaarheidsitems: leeftijdsrange, ziekte-ernst, comorbiditeiten, recente MS-gerelateerde terugvallen (schubs), mogelijkheid om de inspanningstest uit te voeren, of toestemming van een arts was verkregen, of een warming up was uitgevoerd, hoe de weerstand werd opgevoerd, de gebruikte definitie van de maximale zuurstofopname (VO_{2max}), en of testafwijkingen zijn voorgekomen. Of de studies zich hielden aan de veiligheidsrichtlijnen werd gecheckt aan de hand van de volgende 12 veiligheidsitems: comorbiditeiten die een contra-indicatie vormen, of de apparatuur werd gekalibreerd, of de kamertemperatuur, druk en vochtigheid was gecontroleerd, of de patiënt werd voorbereid, of er een arts aanwezig was om te monitoren, of er een electrocardiogram (ECG) werd gemaakt, of de hartslag, bloeddruk en saturatie werden gemonitord, of er een vooraf bepaald punt was gedefinieerd om de test te beëindigen, en of nadelige patiëntgebeurtenissen zijn beschreven. De combinatie van de uitvoerbaarheids- en de veiligheidspunten leidde tot een range van 22 mogelijke kwaliteitspunten. De resultaten gaven aan dat de kwaliteit van rapporteren varieerde tussen de 3 en 13 punten. Ten aanzien van de uitvoerbaarheid bleek het percentage gerapporteerde testafwijkingen bij patiënten met MS 10.0%. De meest gerapporteerde aanleiding voor testafwijkingen was dat patiënten niet met een bepaald aantal omwentelingen per minuut konden trappen op de fietsergometer bij een lage weerstand. De resultaten van deze systematische samenvatting van de literatuur tonen aan dat de



maximale inspanningstesten uitvoerbaar en veilig zijn om de cardiopulmonaire fitheid van patiënten met MS te bepalen. Bij de keuze van de soort test (bijv. fietstest, lopende band, arm-fietstest) moet wel rekening gehouden worden met de mogelijkheden van de patiënt. Ten aanzien van de veiligheid, was het percentage gerapporteerde nadelige gebeurtenissen (adverse events) 2.1%. Al deze gebeurtenissen waren slechts tijdelijk van aard. Dit leidde tot de conclusie dat de maximale inspanningstest veilig te gebruiken is bij patiënten met MS, mits de aanbevolen veiligheidsmaatregelen zijn genomen.

Alhoewel inspanningstesten worden gezien als de gouden standaard, was de test-hertestbetrouwbaarheid en de responsiviteit van deze testen nog niet wetenschappelijk onderzocht bij patiënten met MS. In **hoofdstuk 3** zijn de test-hertestbetrouwbaarheid en de responsiviteit bepaald van de maximale fietsergometrie inspanningstest bij patiënten met MS. In totaal voerden 32 patiënten, die last hadden van ernstige vermoeidheid, twee maximale inspanningstesten uit op een fietsergometer in een periode van één tot 3 weken. De test-hertestbetrouwbaarheid werd bepaald aan de hand van intra-klasse correlatiecoëfficiënten. De responsiviteit van de inspanningstest is gebaseerd op de meetfout en het daarvan afgeleide kleinste meetbare verschil. Dit werd berekend op zowel individueel als groepsniveau. De resultaten lieten zien dat op individueel niveau inspanningstesten betrouwbaar zijn om de fysieke fitheid te bepalen. Echter, om vooruitgang/achteruitgang aan te tonen tussen twee fietstesten op individueel niveau is deze test minder geschikt. Dit zou in theorie mogelijk zijn, maar de testomstandigheden moeten dan strikt hetzelfde zijn. Factoren waar aan gedacht zouden moeten worden om de meetfout te reduceren zijn de timing, de temperatuur, eten en drinken, etc. Daarnaast zijn er ook andere factoren, die moeilijker te reguleren zijn, die invloed kunnen hebben, zoals de ernst van vermoeidheid. De testomstandigheden zo strikt controleren is in de praktijk vaak lastig. Echter, op groepsniveau laat de maximale inspanningstest een goede test-hertestbetrouwbaarheid zien, wat maakt dat het een geschikte methode is om veranderingen op groepsniveau te meten.

2. MS-gerelateerde vermoeidheid en sociaal-maatschappelijke participatie

MS-gerelateerde vermoeidheid is één van de meest frequente symptomen in MS, het komt voor in ongeveer 80% van de patiënten. De ernst van vermoeidheid neemt toe naarmate de ziekte langer aanwezig is. Daarnaast belemmert de vermoeidheid vaak het dagelijks leven van mensen met MS. De problemen die MS-gerelateerde vermoeidheid met zich meebrengt, kunnen impact hebben op het sociale en economische welzijn van

patiënten en de mensen om hen heen; met andere woorden, de sociaal-maatschappelijke participatie komt in het gedrang.

Er bestaan meerdere revalidatieprogramma's en behandelingen om MS-gerelateerde vermoeidheid aan te pakken. In onderzoek wordt vaak gebruik gemaakt van vragenlijsten om de mate van vermoeidheid vast te stellen. Het gebruik van vragenlijsten heeft echter een aantal nadelen. Ten eerste kunnen er vertekeningen ontstaan in herinneringen (ook bekend als *recall bias*). Ten tweede houden vragenlijsten geen rekening met mogelijke fluctuaties in vermoeidheid gedurende de dag. Aangezien mensen zich vaak focussen op de meer ernstige vermoeidheid tijdens het invullen van vragenlijsten kan dit tot vertekende resultaten leiden. Een methode om deze problemen te vermijden is gebruik te maken van digitale real-time vermoeidheidsmetingen. In **hoofdstuk 4** zijn de fluctuaties in vermoeidheid gedurende de dag in kaart gebracht. Daarnaast is er gekeken naar de relatie tussen drie conventionele vermoeidheidsvragenlijsten (Checklist Individual Strength [CIS] vermoeidheid, Modified Fatigue Impact Scale [MFIS], en de Fatigue Severity Scale [FSS]) en de real-time vermoeidheidsmetingen. In totaal zijn er 165 ambulante patiënten van het TREFAMS-onderzoek geïncludeerd. De deelnemers ontvingen vier berichten op een vooraf bepaalde dag, op gezette tijden: 9:00 uur, 13:00 uur, 17:00 uur en om 21:00 uur. Hierbij werd de volgende vraag gesteld: hoe vermoeid voelt u zich op dit moment? Beoordeel uw vermoeidheid op een schaal van 0 (geen vermoeidheid) tot 10 (heel erg vermoeid). Met behulp van longitudinale data-analysetechnieken werden vier verschillen patronen geïdentificeerd: een stabiel hoog vermoeidheidsprofiel (bij 79 deelnemers), een oplopend vermoeidheidsprofiel (n=57), een stabiel laag vermoeidheidsprofiel (n=16) en een aflopend vermoeidheidsprofiel (n=13). Het bleek dat er geen duidelijke relatie was tussen real-time gemeten vermoeidheid en de drie conventionele vermoeidheidsvragenlijsten. Dit heeft geleid tot de aanbeveling voor toekomstig onderzoek dat er rekening gehouden moet worden met fluctuaties in vermoeidheid gedurende de dag.

Sociaal-maatschappelijke participatie is een frequent behandeldoel van revalidatieprogramma's. Beter inzicht in de factoren die gerelateerd zijn aan participatie is onmisbaar voor het verbeteren van revalidatiestrategieën. In **hoofdstuk 5** is de relatie tussen *appraisal* en participatie bestudeerd bij mensen met MS-gerelateerde vermoeidheid. *Appraisal* is de inschatting van de eigen mogelijkheden om met bepaalde situaties om te gaan. Verder is onderzocht of de manier van omgaan met een situatie (*coping*) de relatie tussen *appraisal* en participatie beïnvloedt. Bij 265 deelnemers van de TREFAMS-

studie zijn deze relaties onderzocht. *Appraisal* was een samengesteld (latent) construct, samengesteld uit de *General Self Efficacy Scale* (GSES) en de subschalen hulpeloosheid en acceptatie van de *Illness Cognition Questionnaire* (ICQ). De manier van omgaan met situaties werd gemeten met de *Coping Inventory Stressful Situations* (CISS21) en het latente construct sociaal-maatschappelijke participatie was samengesteld uit de vijf subschalen van de *Impact on Participation and Autonomy* (IPA) vragenlijst. Een meervoudig mediatiemodel was ontwikkeld om deze relaties gelijktijdig te kunnen analyseren. Het model is getest op cross-sectionele data door middel van *Structural Equation Modelling*. Het model is gecorrigeerd voor ziekte-gerelateerde factoren. Of er sprake was van mediatie werd vastgesteld met de 'product-of-coëfficiënt' methode. De resultaten toonden een robuuste relatie tussen *appraisal* en participatie. Dit houdt in dat als patiënten hun vermogen om om te gaan met een situatie positiever inschatten, ze het hoogst waarschijnlijk beter doen qua sociaal-maatschappelijke participatie. De resultaten toonden ook aan dat de manieren van omgaan met situaties (*coping*) geen mediatoren waren in deze relatie: *appraisal* was wel gerelateerd aan de manier van omgaan met situaties (*coping*), maar, opvallend genoeg, was de manier van omgaan met situaties (*coping*) niet gerelateerd aan participatie. Het benadrukken van het belang van *self-efficacy*, ziekte-acceptatie en het verminderen van hulpeloosheid kan helpen om de klinische praktijk te verbeteren.

3. Cognitieve gedragstherapie voor MS-gerelateerde vermoeidheid

Er bestaat een scala aan farmacologische en niet-farmacologische strategieën om MS-gerelateerde vermoeidheid te verminderen. Een recente focus lijkt te zijn op de non-farmacologische behandeling: cognitieve gedragstherapie (CGT).

In hoofdstuk 6 is de beschikbare literatuur over de effectiviteit van CGT op MS-gerelateerde vermoeidheid systematisch samengevat en is een meta-analyse uitgevoerd. Een uitgebreide systematische literatuurzoektocht werd uitgevoerd om studies te includeren met vermoeidheid als primaire uitkomstmaat en waarin CGT de therapie was voor mensen met MS. De literatuurzoektocht werd uitgevoerd door twee onafhankelijke reviewers. Drie CGT-experts beoordeelden of er daadwerkelijk sprake was van CGT. Aan de hand van een gestructureerd data-extractieformulier zijn de patiënt- en studie-karakteristieken systematisch verzameld. In totaal zijn er vier gerandomiseerde klinische studies geïncludeerd in de meta-analyse, waarin 193 patiënten een CGT-behandeling en 210 patiënten een controlebehandeling kregen. Meta-analyse van deze studies liet zien dat CGT een matig positief effect heeft op vermoeidheid tijdens de behandeling

(gestandaardiseerd gemiddeld verschil [SMD] -0.47 ; 95% betrouwbaarheidsinterval -0.88 tot -0.06). De langetermijnresultaten waren iets kleiner maar nog steeds positief ten opzichte van de controle-interventies (SMD -0.30 ; 95% betrouwbaarheidsinterval -0.51 tot -0.08). Een kanttekening die geplaatst moet worden, is dat de geïncludeerde studies aanzienlijk verschilden in de manier waarop CGT werd aangeboden (bijv. in de spreekkamer of via internet; in groepsvorm of juist individueel), het type therapeut (bijv. fysiotherapeuten of gekwalificeerde CGT-therapeuten) en de intensiteit (o.a. het aantal sessies en de totale duur van de behandeling). Daarnaast verschilden de controlecondities aanzienlijk (van gebruikelijke zorg tot ontspanningstraining). Toekomstig onderzoek is nodig om conclusies te trekken over de meest optimale manier van het verstrekken van CGT.

In **hoofdstuk 7** zijn de resultaten van het TREFAMS-CGT onderzoek gepresenteerd. Het doel van deze *randomized clinical trial* was om de effectiviteit van CGT voor de behandeling van vermoeidheid en participatie te bepalen bij ernstig vermoeide patiënten met MS. De TREFAMS-CGT studie was een gerandomiseerd onderzoek in meerdere studiecentra, waarin de onderzoekers die de metingen deden geblindeerd waren voor de behandeling die patiënten hadden geloot. Ambulante patiënten met MS kwamen in aanmerking voor deelname als ze ernstige vermoeidheidsklachten hadden, maar er was geen andere concrete oorzaak voor die vermoeidheid anders dan de MS (zoals bijvoorbeeld depressie of een actieve infectie). De CGT bestond uit twaalf individuele therapieessies met een gecertificeerde psycholoog, getraind in CGT, terwijl de controlebehandeling bestond uit drie individuele sessies met een MS-verpleegkundige. Beide behandelingen vonden plaats in een periode van 16 weken. De metingen vonden plaats bij de start van deelname, en op 8, 16 (dit is aan het eind van de interventie) en 26 en 52 weken na de start van deelname. De primaire uitkomsten waren de vermoeidheid gemeten met de CIS20r subschaal vermoeidheid en participatie, gemeten met de IPA. De data zijn geanalyseerd op basis van het *intention-to-treat* principe, gebruikmakend van mixed model analyses. Tussen december 2011 en augustus 2014 zijn 91 patiënten geïncludeerd, waarvan 44 CGT hebben geloot en 47 door de MS-verpleegkundige zijn behandeld. Een vergelijking van de beide studiegroepen op basis van tussengroepsanalyses liet een positief effect zien aan het einde van de behandelperiode op de CIS20r vermoeidheid (week 16: -6.7 [95% betrouwbaarheidsinterval -10.7 tot -2.7] punten) in het voordeel van CGT. Dit tussengroepsverschil was echter niet langer significant tijdens de metingen op langere termijn (week 26: -3.5 [95% betrouwbaarheidsinterval

-7.4 tot 0.5]; week 52: 0.5 [95% betrouwbaarheidsinterval -3.6 tot 4.4]). Aan het eind van de behandelingen lieten 22 van de 39 patiënten in de CGT-groep, en slechts 9 van de 37 patiënten in de controlegroep, een klinisch relevante verbetering zien van 8 of meer punten op de CIS20r vermoeidheid, wat leidt tot een ‘*number needed to treat*’ van 3.3 (95% betrouwbaarheidsinterval 1.9 tot -10.6). Dit houdt in dat er in dezelfde setting in totaal 3.3 mensen behandeld moeten worden om bij één patiënt een klinisch relevante verbetering te laten behalen van 8 of meer punten op de CIS20r vermoeidheid. Op de sociaal-maatschappelijke participatievragenlijst werden geen klinisch relevante effecten gevonden. Concluderend, ernstige MS-gerelateerde vermoeidheid kan effectief behandeld worden met CGT. Echter, meer onderzoek is nodig hoe dit effect behouden kan worden na beëindiging van de therapie.

CGT vermindert vermoeidheid tijdens de behandeling bij patiënten met MS. Er is alleen weinig bekend over het proces van deze veranderingen in MS-gerelateerde vermoeidheid tijdens en na de CGT. In **hoofdstuk 8** is ontrafeld welke factoren het positieve effect van CGT bepalen. Daarnaast is onderzocht welke factoren mediators zijn na het beëindigen van de behandeling. Alle 91 TREFAMS-CGT deelnemers zijn geïnccludeerd voor de mediatiel analyses. De mediatiel tijdens de behandeling is bestudeerd door gebruik te maken van de metingen bij de start, op 8 en 16 weken (direct na het beëindigen van de behandeling). De mediatiel na het beëindigen van de behandeling is bestudeerd door gebruik te maken van de volgende meetmomenten, op 16, 26 en 52 weken. Bestudeerde mediators waren: veranderingen in opvattingen over de ziekte, algemene *self-efficacy*, de manier van omgaan met situaties (coping), slaperigheid overdag, concentratie en fysieke activiteit, angst voor ziekteprogressie, vermoeidheidspercepties, depressie en fysiek functioneren. Mediators zijn afzonderlijk geanalyseerd volgens de ‘product-of-coëfficiënt’ methode. De resultaten toonden aan dat tijdens de CGT-behandeling verbeterde vermoeidheidspercepties, meer fysieke activiteiten, minder slaperigheid overdag, minder hulpeloosheid en verbeterd fysiek functioneren, mediators zijn in het verminderen van vermoeidheid. Focus op deze factoren kan ten goede komen aan het effect van CGT. Na het beëindigen van de behandeling wordt de terugkerende vermoeidheid gemedieerd door verminderde fysieke activiteiten, verminderde concentratie en meer slaperigheid overdag. Het behouden van de positieve effecten van CGT kan mogelijk bereikt worden door behandelingen die inzetten op het behoud van nieuw verworven gewoontes aangaande de fysieke activiteit, concentratie en slaperigheid overdag.

