

Samenvatting

Vermoeidheid is een veel voorkomend symptoom bij mensen met Multiple Sclerose (MS) en komt vaak in de beginfase van de ziekte voor. Het wordt ervaren als een frustrerend, overweldigend en vaak invaliderend symptoom. De vermoeidheid brengt ernstige beperkingen met zich mee in dagelijkse activiteiten en participatie, bijvoorbeeld het persoonlijk functioneren in de sociale omgeving.

Vermoeidheid is ook gerelateerd aan veranderingen in het beweeggedrag van mensen met MS, waarbij motorische functiestoornissen en gevoelsstoornissen ook een rol spelen. Behandeling van de vermoeidheid en het verminderen van de beperkingen in het dagelijks leven is een doel dat voor de patiënt en binnen de revalidatiegeneeskunde belangrijk is. Er is echter nog geen effectieve behandeling van vermoeidheid bekend. Toch krijgen vermoeide mensen met MS een revalidatiebehandeling, waarbij veelal sprake is van multidisciplinaire behandeling met aspecten van training, educatie en gedragstherapie.

Het eerste doel van de in dit proefschrift beschreven studies was het bepalen van de effectiviteit van een Energiemanagement (ECM) behandeling op het verminderen van vermoeidheid en verbeteren van de sociale participatie. ECM is een ergotherapeutische behandeling, gebaseerd op de Packer groepsbehandeling 'Managen van vermoeidheid'. ECM heeft als doel een positieve houding gericht op actieve besluitvorming te stimuleren en de mensen zo optimaal mogelijk om te laten gaan met de beschikbare energie door het optimaliseren van de balans tussen de eisen van het dagelijks leven en de beschikbare energie. Door het toepassen van energiemanagementstrategieën probeert men het vertrouwen in het vermogen de vermoeidheid te kunnen managen te vergroten. Het tweede doel van de uitgevoerde studies was het meer in detail in kaart brengen van de gevolgen van MS op beweeggedrag en de relatie tussen vermoeidheid en beweeggedrag van vermoeide mensen met MS meer gedetailleerd te onderzoeken.

De studies die in dit proefschrift zijn beschreven zijn onderdeel van een multicenter onderzoeksprogramma met de naam 'Behandeling van vermoeidheid bij MS: Aerobe training, Cognitieve gedragstherapie en Energiemanagement' (TREFAMS-ACE). De twee hoofdoelen van het TREFAMS-ACE programma zijn (1) het bepalen van de effectiviteit van drie verschillende revalidatiebehandelingen op het verminderen van vermoeidheid en verbeteren van sociale participatie; en (2) het onderzoeken van de (neuro)biologische werkingsmechanismen die ten grondslag liggen aan het behandelingseffect en MS-gerelateerde vermoeidheid in het algemeen. Dit tweede doel wordt niet behandeld in dit proefschrift. Het uitgebreide protocol van het TREFAMS-ACE onderzoek staat beschreven in **Hoofdstuk 2**. Het onderzoeksprogramma bestaat uit drie multicenter RCT's die gekenmerkt worden door hetzelfde design, verschillen in de aangeboden interventie, dezelfde controleconditie, en de overeenkomst in uitkomstmaten (naast enkele interventie-specifieke

uitkomstmaten). De interventies bestaan uit 12 therapie sessies in 4 maanden, de controleconditie (het geven van informatie) bestaat uit 3 consulten met een gespecialiseerde MS verpleegkundige in 4 maanden. Er zijn 5 meetmomenten: 1 week voor de randomisatie (baseline), 8 en 16 weken (tijdens en net na de behandeling) en de lange termijn follow-up metingen op 26 en 52 weken na de start van de behandeling. De metingen bestaan uit zelfgerapporteerde vragenlijsten, fysiek afgenomen testen in het revalidatiecentrum, en het afnemen van speekseltesten en het dragen van een activiteitenmonitor wat in de thuissituatie plaats vond.

De studies van dit proefschrift richten zich primair op het ECM-deel van het onderzoeksprogramma (Hoofdstuk 5, 6 en 7); daarnaast is in twee studies gebruik gemaakt van het baseline beweeggedrag- en vermoeidheidsdata van alle RCT's (Hoofdstuk 3 en 4).

Vermoeidheid heeft invloed op het uitvoeren van functionele activiteiten in het dagelijkse leven en ook het beweeggedrag zal beïnvloed worden door vermoeidheid. Anderzijds is het ook mogelijk dat beweeggedrag een effect heeft op vermoeidheid. Eerdere studies hebben laten zien dat de relatie tussen vermoeidheid en beweeggedrag complex is, met elkaar tegensprekende resultaten. Tot nu toe is de relatie tussen MS en MS-gerelateerde vermoeidheid en het beweeggedrag voornamelijk onderzocht vanuit de beweeggedragdimensie hoeveelheid fysieke activiteit. Maar de mate van fysieke activiteit is slechts één van de dimensies van beweeggedrag, en is mogelijk ook niet de meest klinisch relevante en responsieve uitkomstmaat van beweeggedrag in MS. Andere mogelijke dimensies van beweeggedrag zijn bijvoorbeeld dagpatronen, de frequentie en intensiteit van activiteiten, en de verdeling van activiteiten en sedentair gedrag. We wilden de gevolgen van MS op beweeggedrag en de relatie tussen MS-gerelateerde vermoeidheid en beweeggedrag in meer detail onderzoeken.

In **Hoofdstuk 3** vergeleken we daarom de verschillende dimensies van beweeggedrag tussen vermoeide mensen met MS en gezonde controles met eenzelfde leeftijd en geslacht. De resultaten lieten zien dat - naast de totale hoeveelheid fysieke activiteit (d.w.z. minder activiteiten per dag en per minuut) - de vermoeide mensen met MS ook verschilden van de controles in andere beweeggedragdimensies: een andere verdeling van hun activiteiten over de dag (minder actief in de ochtend en de avond), een hoger percentage van hun beweegtijd spenderen ze zittend (sedentair) en ze spenderen minder tijd aan gemiddeld-tot-intensieve activiteiten. Ook verdelen ze de perioden van sedentaire en gemiddeld-tot-intensieve activiteit anders over de dag dan gezonde mensen.

In **Hoofdstuk 4** onderzochten we de associatie tussen beweeggedrag en vermoeidheid, rekening houdend met de multidimensionaliteit van beide constructen. Om de relatie te kunnen onderzoeken gebruikten we vier dimensies voor vermoeidheid (subjectief, fysiek, cognitief en psychologisch) en de meer gedetailleerde beweeggedragdimensies die we in hoofdstuk 3 ook gebruikten. We concludeerden dat de dimensie fysieke vermoeidheid significant en negatief geassocieerd was met de beweeggedragdimensies totale hoeveelheid activiteit, intensiteit van activiteiten, en het dagpatroon. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat het zwakke associaties betrof. Deze associaties geven aan dat personen die meer fysiek vermoeid zijn een sterker afwijkend

beweeggedrag hebben. Geen van de andere vermoeidheidsdimensies waren geassocieerd met een van de beweeggedraguitkomsten. De resultaten onderschrijven het belang van het onderscheiden van specifieke vermoeidheid- en beweeggedragdimensies, in aanvulling op totale vermoeidheid- en beweeggedraguitkomsten.

Voorafgaand aan de ECM-RCT is op een systematische manier onderzocht of er bewijs is voor de effectiviteit van de ECM-behandeling (**Hoofdstuk 5**). Gebaseerd op zes studies en een meta-analyse concludeerden we dat het ECM-groepsprogramma van Packer e.a. op de korte termijn (8 weken) en in vergelijking met een wachtlijst-controle conditie effectief is in het behandelen van MS-gerelateerde vermoeidheid en verbetering geeft in de kwaliteit van leven. De verschillen waren weliswaar statistisch significant, maar vanuit klinisch oogpunt klein en mogelijk niet relevant. Bovendien ontbrak het in de beschikbare literatuur aan bewijs voor effectiviteit op de lange termijn, een goed opgezette controleconditie en uitkomsten op participatie. Daarnaast geldt het bewijs voor effectiviteit alleen voor een groepsbehandeling.

In **Hoofdstuk 6** worden de resultaten van de RCT beschreven. Primaire uitkomstmaten zijn vermoeidheid (gemeten met de Checklist Individuele Spankracht – CIS20r) en participatie (gemeten met de Impact op Participatie en Autonomie vragenlijst -IPA). Als secundaire uitkomstmaten zijn nog enkele vermoeidheidsmaten (CIS20r subschalen, Impact van Vermoeidheid schaal – MFIS), Ernst van de Vermoeidheid schaal – FSS), maten over het dagelijks functioneren (Gezondheid vragenlijst – SF-36, Revalidatie Activiteiten Profiel – RAP) afgenomen, en als interventiespecifieke uitkomst is de energiemangementstrategieën vragenlijst (ECSS) afgenomen. Analyses zijn verricht op 76 ambulante vermoeide mensen met MS. De resultaten lieten zien dat de ECM-behandeling niet effectiever was dan de controleconditie. Er werden geen statistisch significante verschillen of klinisch relevante verschillen aangetoond. De analyses op de aangereikte energiemangement strategieën lieten zien dat de mensen met MS de strategieën gebruikten in hun dagelijkse leven en ze ook nuttig vonden.

Ondanks dat we geen significante verschillen vonden tussen de interventie- en de controlegroep, liet de RCT wel effecten binnen de groep zien op vermoeidheid. Voor behandelaars is het van belang te weten of er subgroepen van vermoeide mensen met MS zijn, die beter reageren op de behandeling. Daarom is onderzocht of er op baseline gemeten demografische, ziekte-gerelateerde en persoonlijke determinanten geïdentificeerd konden worden die een hogere kans geven op het baat hebben bij de ECM interventie (beschreven in **Hoofdstuk 7**). Bij 69 mensen (ECM 34, controle 35) is er een responder – nonresponder analyse verricht. Een responder is daarbij gedefinieerd als een persoon die een klinisch relevante vermindering van 8 punten op de CIS20r vragenlijst laat zien. De resultaten lieten zien dat de determinanten ernst van vermoeidheid, beleving van de vermoeidheid, ervaren voordelen van de ziekte en ervaren sociale ondersteuning significant gerelateerd waren aan de kans om ECM-responder te zijn. Dit suggereert dat vermoeide mensen met MS die op baseline ernstiger vermoeid zijn, een minder negatieve beleving van vermoeidheid hebben, minder ziekte voordelen ervaren en een tekort ervaren aan sociale ondersteuning een hogere kans hebben om goed te

reageren op de ECM-behandeling. Twee determinanten (beleving van de vermoeidheid en ervaren voordelen van de ziekte) hadden een ander effect op het responder zijn in de ECM groep dan in de controlegroep en waren daardoor onderscheidend voor de ECM groep.

In **Hoofdstuk 8** bediscussiëren we de bevindingen. De belangrijkste bevindingen zijn dat in onze RCT ECM niet van toegevoegde waarde was. Daarnaast onderstrepen de resultaten (activiteitenmonitoring) de multidimensionaliteit van vermoeidheid en beweeggedrag. De discussie besteedt specifieke aandacht aan de mogelijke redenen van de negatieve RCT-bevindingen, de discrepantie met de systematische review, de complexe relatie tussen beweeggedrag en vermoeidheid, de klinische implicaties en suggesties voor toekomstig onderzoek.