



Samenvatting (Summary in Dutch)

**Vermoeidheid bij multiple sclerose:
meten en management**

Multipele sclerose (MS) is een chronische inflammatoire aandoening van het centraal zenuwstelsel. MS kenmerkt zich door ontstekingen, het verdwijnen van de myelinelaag rondom axonen en verlies van axonen. Een grote verscheidenheid aan neurologische symptomen, waaronder verlamningsverschijnselen, spasmen en problemen met het zicht, zijn het gevolg. Vermoeidheid komt vaak voor bij MS en wordt als zeer hinderlijk ervaren door patiënten. De oorzaak van de vermoeidheid is nog steeds onbekend. Mede door het multi-dimensionale karakter van vermoeidheid ontbreekt een algemeen geaccepteerde definitie van vermoeidheid, wat op zich de ontwikkeling van een gouden standaard voor het meten van vermoeidheid in de weg staat.

Een terugkerend paradigma in de literatuur is dat er onder andere bij mensen met MS door de progressieve afname van activiteiten een vicieuze cirkel ontstaat van ervaren vermoeidheid, welke aanleiding geeft tot een progressief conditieverval. Op dit moment is echter onduidelijk of verminderde fitheid ook daadwerkelijk aanleiding geeft tot een toegenomen vermoeidheid bij mensen met MS. Hoewel de impact van vermoeidheid op het dagelijks functioneren enorm is, zijn de evidence-based behandelmogelijkheden nog zeer beperkt.

Dit proefschrift onderzocht drie onderwerpen die van belang zijn bij management van vermoeidheid, te weten: (1) de klinimetrische eigenschappen van uitkomstmaten die vermoeidheid of dagelijkse fysieke activiteit meten; (2) de relatie tussen vermoeidheid en dagelijkse fysieke activiteit; en (3) het effect van een multidisciplinair behandelprogramma van chronische vermoeidheid.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding over de ziekte MS en bespreekt het belang voor de keuze van de drie onderwerpen om vermoeidheid bij patiënten met MS beter te begrijpen.

Vermoeidheidsassessment

Vermoeidheid wordt meestal gemeten door patiënten zelf vragenlijsten te laten invullen. Er wordt daarom gesproken over ervaren vermoeidheid. In voorbereiding op de gerandomiseerde studie naar de effecten van een, op het individu toegesneden, multidisciplinair poliklinisch behandelprogramma bij MS-patiënten met chronische vermoeidheid hebben we drie vermoeidheidsvragenlijsten als uitkomstmaat geselecteerd. De Checklist Individual Strength (CIS20R), de Fatigue Severity Scale (FSS) en de Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift worden de betrouwbaarheid, de overeenkomst tussen twee metingen, de meetfout en de concurrente validiteit van de CIS20R, de FSS en

de MFIS bij 43 ambulante MS-patiënten onderzocht. De drie vragenlijsten zijn twee keer met tussenpozen van 1 week bij alle patiënten afgenomen. De test-heretestbetrouwbaarheid, die bepaald is met de intraclass correlatiecoëfficiënt voor overeenkomst is voor alle drie de testen 'goed' en loopt uiteen van 0,76 voor de FSS tot 0,85 voor de MFIS. De Bland en Altmanmethode voor overeenkomst bij herhaalde meting in de tijd laat voor geen van de vragenlijsten systematische verschillen tussen de beide metingen zien. De meetfout uitgedrukt in de kleinste detecteerbare verandering (SDC) is gebruikt om de minimale detecteerbare verandering (MDC) te berekenen. De MDC is de SDC als percentage van de maximale score op de betreffende vragenlijst. MDC's waren respectievelijk 20,7% voor de FSS, 19,2% voor de MFIS en 17,7% voor de CIS20R. Als maat voor concurrente validiteit zijn Pearson's correlatiecoëfficiënten gevonden van 0,66 voor de FSS versus de MFIS, 0,54 voor de MFIS versus de CIS-20R en 0,42 voor de CIS-20R versus de FSS. Deze correlatiecoëfficiënten suggereren een matige samenhang tussen de verschillende vermoeidheidsvragenlijsten, waarbij niet meer dan 20 tot 30% van de variantie wordt verklaard. Bovengenoemde resultaten laten zien dat voor het meten van vermoeidheid bij ambulante patiënten met MS de CIS20R, de FSS en de MFIS betrouwbare maten zijn en dat verwacht mag worden dat ze op groepsniveau veranderingen van vermoeidheid in de tijd detecteren. De relatief grote meetfout bij herhaalde meting in de tijd laat echter eveneens zien dat geen van deze meetinstrumenten erg responsief is om individuele veranderingen in ervaren vermoeidheid vast te stellen. Bovendien laat de matige onderlinge samenhang tussen de vragenlijsten zien dat de drie meetinstrumenten verschillende aspecten van ervaren vermoeidheid meten bij patiënten met MS.

Voor het kiezen van een geschikte vragenlijst om ervaren vermoeidheid te meten moeten er gegevens over psychometrische eigenschappen van het meetinstrument bekend zijn.

Hoofdstuk 3 van dit proefschrift bevat een systematische review, waarin de evidentie van de klinimetrische eigenschappen van zelfgerapporteerde vragenlijsten voor vermoeidheid voor mensen met MS, de ziekte van Parkinson en beroerte wordt onderzocht.

Een systematisch literatuuronderzoek leverde 38 vermoeidheidsvragenlijsten op, die psychometrische eigenschappen van 31 verschillende vragenlijsten onderzochten. Voor een kritische beoordeling van de methodologische kwaliteit van deze studies is de 'Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments' (COSMIN) gebruikt. Op basis van de COSMIN-beoordeling bevelen we op dit moment de 'multidimensional Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions' (FSMC) en de 'Unidimensional Fatigue Impact Scale' (U-FIS) voor het meten van vermoeidheid bij patiënten met MS aan. De



‘Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subscale’ (FACIT-F) lijkt veelbelovend voor het enkelvoudig meten van vermoeidheid bij patiënten met de ziekte van Parkinson en de ‘Profile Of Mood States Fatigue subscale’ (POMS-F) bij patiënten na een beroerte. Voor patiënten met de ziekte van Parkinson en voor patiënten die een beroerte hebben gehad zijn tot op heden geen multidimensionale vermoeidheidsvragenlijsten gevalideerd.

De resultaten moeten echter met voorzichtigheid worden beschouwd aangezien van de meeste meetinstrumenten belangrijke klinimetrische eigenschappen zoals meetfout, responsiviteit en ‘interpreteerbaarheid’ onbekend zijn. Aanvullende kennis over de psychometrische eigenschappen van vermoeidheidsvragenlijsten uit nieuw onderzoek kan tot gevolg hebben dat de aanbevelingen veranderen.

Hoofdstuk 4 evalueert de betrouwbaarheid, de overeenkomst tussen twee metingen en de meetfout van 24 uur monitoren van mobiliteitgerelateerde activiteiten in de thuissituatie met behulp van een draagbare activiteitenmonitor bij 43 ambulante patiënten met MS. Mobiliteitgerelateerde activiteiten zijn uitgedrukt in de parameters dynamische activiteit (onderverdeeld in aantal veranderingen van houding, aantal perioden dat gelopen is, tijdsduur besteed aan lopen) en statische activiteit (onderverdeeld in tijd besteed aan zitten, staan en liggen). De test-hertestbetrouwbaarheid bepaald met de ICC_{agreement} is matig tot goed voor de meeste classificaties, namelijk 0,72 voor dynamische activiteit, 0,74 voor veranderingen van houding, 0,77 voor lopen, 0,71 voor statische activiteit, 0,67 voor zitten, 0,62 voor staan en 0,55 voor liggen. De Bland en Altmanplots laten voor de parameters dynamische activiteit en statische activiteit geen systematische verschillen zien tussen twee opeenvolgende metingen. De meetfout uitgedrukt in de kleinste detecteerbare verandering (SDC) was 1,23 voor dynamische activiteit, 66 voor aantal transities, 0,99 voor lopen, 1,52 voor statische activiteit, 4,68 voor liggen, 3,95 voor zitten en 3,34 voor staan. De resultaten laten zien dat met 24 uur monitoren een reproduceerbare meting van fysieke activiteit bij ambulante patiënten met MS in de thuissituatie verkregen kan worden. In de literatuur is geen informatie voorhanden over de meetfout van de gebruikte activiteitenmonitor bij patiënten met MS, waardoor de gevonden kleinste detecteerbare veranderingen niet kunnen worden vergeleken en daarmee moeilijk konden worden geïnterpreteerd.

Een vermindering van fysieke activiteit is een belangrijke consequentie van MS. Ondanks dit gegeven is er nog weinig bekend over de hoeveelheid en het type van activiteiten dat patiënten met MS in de thuissituatie uitvoeren. De studie die beschreven is in **hoofdstuk 5**

vergelijkt de kwantiteit en het patroon van uitgevoerde fysieke activiteiten in de thuissituatie over een periode van 24 uur door 43 ambulante patiënten met MS met de gegevens van 26 controledeelnemers. Beide groepen waren vergelijkbaar voor wat betreft leeftijd en geslacht. Fysieke activiteiten zijn geregistreerd met behulp van een Vitaport activiteitenmonitor en geïnclassificeerd als 'dynamische activiteit'. 'Dynamische activiteit' wordt op zich weer onderverdeeld in aantal veranderingen van houdingen (of transities), het aantal periodes dat gelopen is, en de tijd dat gelopen is. De parameter 'statische activiteit' wordt onderverdeeld in tijd besteed aan zitten, staan of liggen. Voor het uitvoeren van de statistische analyse is de 24-uursregistratie opgedeeld in 4 dagdelen, te weten 'ochtend' van 06.00 tot 12.00 uur, 'middag' van 12.00 tot 18.00 uur, 'avond' van 18.00 tot 24.00 uur en 'nacht' van 24.00 tot 06.00 uur. Multilevelanalyses laten zien dat MS-patiënten over de gehele meetperiode gemiddeld 27% minder tijd spenderen aan dynamische activiteiten zoals lopen en traplopen dan de gezonde controlegroep. Hierbij lopen MS-patiënten niet alleen minder lang (uitgedrukt in uren), maar ook minder frequent. Er is tussen de beide groepen geen significant verschil gevonden voor de subclassificatie van dynamische activiteit 'aantal transities'. Patiënten met MS besteden meer tijd aan statische activiteiten, en minder aan de subclassificatie van statische activiteiten 'staan'. Voor wat betreft de tijd besteed aan de subclassificaties van statische activiteit 'liggen' en 'zitten' worden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de groepen. Wanneer voor de tijdsafhankelijke variabelen de activiteitenpatronen van de verschillende dagdelen met elkaar worden vergeleken, dan starten de MS-patiënten in de morgen met een lager activiteitenniveau dan de gezonden in de controlegroep. Dit verschil blijft vervolgens bestaan in de middag en gedurende de avond. De parameter dynamische activiteit en haar subclassificaties laten een overeenkomstig beeld zien. De resultaten van deze studie suggereren dat patiënten met MS weloverwogen anticiperen op het energieverbruik gedurende de dag door deze rustig te beginnen en dit activiteitenniveau gedurende de dag vol te houden.

In **hoofdstuk 6** werd de relatie tussen enerzijds het fysieke activiteitenniveau gemeten in de thuissituatie en anderzijds de ervaren vermoeidheid gemeten met drie vermoeidheidsvragenlijsten nader onderzocht. Drieënveertig ambulante patiënten met MS zijn geïncludeerd. Fysieke activiteit is 24 uur lang gemeten met een activiteitenmonitor. Ervaren vermoeidheid is gemeten met de CIS20R, FSS en de MFIS. De relatie tussen fysieke activiteiten en vermoeidheidsvragenlijsten is in eerste instantie met een bivariate regressieanalyse onderzocht. Vervolgens zijn mogelijke versturende (confounding) factoren op deze relatie zoals leeftijd, duur van de aandoening, type MS, depressie en angst onderzocht. Hiervoor



werden bovengenoemde covariaten aan het model toegevoegd. De bivariate associaties tussen enerzijds ervaren vermoeidheid op de drie verschillende vragenlijsten en anderzijds fysieke activiteiten blijkt met uitzondering van de subschaal 'fysieke activiteit' van de MFIS niet statistisch significant. Verder vinden we dat de associatie tussen fysieke activiteit en de FSS-score verstoord wordt door leeftijd, type MS, angst en depressie, terwijl de associatie tussen fysieke activiteit en ervaren vermoeidheid aan de hand van de MFIS-score alleen door leeftijd en depressie wordt verstoord. De inverse associatie tussen fysieke activiteit en ervaren vermoeidheid gemeten met de MFIS-subschaal 'fysieke activiteit' wordt sterker door te corrigeren voor leeftijd, duur dat iemand MS heeft, type MS, angst en depressie. We concluderen dat er geen, of op zijn best een zwakke associatie tussen de ernst van ervaren vermoeidheid en mate van fysieke activiteit bestaat. In deze relatie spelen, afhankelijk van de vermoeidheidsvragenlijst die wordt gebruikt, patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, type MS, depressie en angst waarschijnlijk een rol.

Hoofdstuk 7 beschrijft de 'Treatment of Fatigue' (ToF) studie. Het programma richtte zich op behandeling van chronische vermoeidheid bij MS, waarbij de aanbeveling van de Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (MSCCPG) dat chronische vermoeidheid moet worden onderscheiden van acute vermoeidheid en dat een verschillende benadering voor behandeling vereist is, wordt erkend. Definities voorgeschreven door de MSCCPG zijn gebruikt om chronische vermoeidheid van acute vermoeidheid te onderscheiden. Een enkelvoudig geblindeerd, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek is uitgevoerd om de meerwaarde van een op het individu afgestemd multidisciplinair revalidatieprogramma (MRP) op chronische vermoeidheid te onderzoeken, in vergelijking met een monodisciplinair verpleegkundig consult (MS-verpleegkundig). Achtenveertig ambulante patiënten met MS en chronische vermoeidheid volgens de definitie van de MSCCPG zijn gerandomiseerd over de twee onderzoekarmen. Ervaren vermoeidheid is gemeten met de CIS20R. Onder de secundaire uitkomstmaten zijn nog twee vermoeidheidsvragenlijsten, de MFIS en de FSS, alsmede schalen die de impact van de aandoening op het (zelfstandig) functioneren meten: de Functional Independence Measure (FIM), de Disability and Impact Profile (DIP), de Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) en het Impact on Participation and Autonomy (IPA) instrument.

De behandel-effecten zijn getoetst door eerst de veranderscores van de baselinemeting tot 12 weken, en van 12 tot 24 weken te berekenen. Non-parametrische analyse van de veranderscores lieten voor de primaire uitkomstmaat CIS20R en voor de subschalen van de CIS20R geen significant verschil tussen de groepen zien op 12 weken en op 24 weken follow-up.

Voor beide groepen werden voor zowel de primaire uitkomstmaat als voor de secundaire uitkomstmaten geen effecten binnen de groep gevonden van baseline tot 12 of 24 weken. De resultaten laten zien dat het multidisciplinaire revalidatieprogramma niet effectiever is in het verminderen van ervaren vermoeidheid dan consultatie van een MS-verpleegkundige. Daarnaast suggereren de resultaten dat chronische vermoeidheid bij patiënten met MS vrijwel invariant is over de tijd ondanks de ingezette interventies.

In **hoofdstuk 8**, het laatste hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen van deze thesis samengevat en in de context van recente literatuur bediscussieerd. Tevens wordt aandacht besteed aan de klinische implicaties en worden aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gedaan.



