



Samenvatting

**Klinische uitkomstmaten
in progressieve
multiple sclerose**

Achtergrond

Multiple Sclerose (MS) is een chronische neurologische ziekte, waarbij er sprake is van demyelinisatie (verlies van het myeline rondom de zenuwen) en verlies van axonen in de hersenen en het ruggenmerg. De ziekte treft vooral jong-volwassenen en vormt in deze leeftijdsgroep de meest voorkomende invaliderende ziekte van het centrale zenuwstelsel. Wereldwijd zijn er naar schatting ongeveer 2.5 miljoen mensen getroffen door de ziekte, met een sterk wisselende prevalentie. Noord-Europa en Noord-Amerika kennen een van de hoogste prevalenties: ongeveer 1 op 1000 inwoners. De oorzaak van de ziekte is tot op heden nog niet volledig ontrafeld.

Het ziektebeloop en de klinische uitingen zijn zeer heterogeen. Patiënten kunnen in episodes klachten krijgen (zogenaamde schubs) van wisselende aard zoals gezichtsvelduitval, spierzwakte, gevoelsstoornissen, coördinatie- en balansproblemen, blaasproblemen, geheugenstoornissen en vermoeidheid. Het klassieke ziektebeloop wordt gekenmerkt door deze episodes van klachten gevolgd door herstel (*relapsing-remitting MS*). Behalve schubs kunnen patiënten ook een langzaam progressieve achteruitgang ervaren, soms al vanaf het begin van de ziekte zonder bijkomende schubs (*primair progressieve MS*), soms pas in een latere fase van de ziekte al dan niet gepaard gaand met schubs (*secundair progressieve MS*). Deze geleidelijke achteruitgang herstelt niet meer en is momenteel nog niet met medicatie te remmen, zoals wel geldt voor de schubs, waarvoor meerdere werkzame medicijnen beschikbaar zijn. Medicatie voor progressieve MS is hard nodig.

Om ziekteactiviteit en -progressie betrouwbaar te kunnen vastleggen, zijn valide ziekte-specifieke meetinstrumenten nodig. Met verschillende zogeheten klinische schalen kan de mate van de beperkingen, handicap en impact van MS worden vastgelegd. Dit kan op verschillende manieren, variërend van objectief (gestandaardiseerd neurologisch onderzoek, functietests) tot meer subjectief (interview met de patiënt, vragenlijst naar de ziekte-impact).

Klinische schalen worden zowel op het niveau van de individuele patiënt als op groepsniveau gebruikt. Op het niveau van de individuele patiënt als onderdeel van routinematige klinische zorg, om het ziektebeloop van de patiënt te vervolgen en, voor zover mogelijk, te helpen het ziektebeloop op de korte en lange termijn te voorspellen. Ook maakt het gebruik van klinische schalen op individueel niveau het voor artsen mogelijk patiënten te classificeren op basis van de ernst van hun klachten en beperkingen. Op groepsniveau kunnen klinische schalen gebruikt worden om het ziektebeloop vast te leggen als onderdeel van longitudinaal cohortonderzoek. Daarnaast, als uitkomstmaat in gerandomiseerde klinische trials, om de respons op (experimentele) behandeling te evalueren.

Er is momenteel grote behoefte aan responsieve en bruikbare uitkomstmaten voor klinische trials in de progressieve vormen van MS, om mogelijke behandel-effecten van ziekte-modulerende therapie te kunnen vaststellen. Moeilijkheden bij het ontwerpen van klinische trials in progressieve MS vragen om nader onderzoek en verbetering van de klinische uitkomstmaten in deze fase van de ziekte.

Doel

In dit proefschrift wordt de klinische ziekteprogressie van MS nader onderzocht, om de klinische uitkomstmaten in progressieve MS te verbeteren en de opzet van medicatietrials te ondersteunen.

Opzet en resultaten

We bestudeerden hoe de geleidelijk toenemende beperkingen en invaliditeit van MS-patiënten op betrouwbare wijze gemeten kunnen worden en we zochten naar de beste benadering om ziekteprogressie vast te leggen. Hiertoe werd onderzocht, in **hoofdstuk 2**, welke klinische schalen vooral responsief ('gevoelig voor verandering') en tegelijkertijd betrouwbaar zijn in primair progressieve MS. We gebruikten hiervoor de Expanded Disability Status Scale (EDSS; gestandaardiseerd neurologisch onderzoek gecombineerd met de loopfunctie van de patiënt) en twee van de drie componenten van de Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): de Timed 25-foot Walk (T25FW; een loopfunctietest) en de 9-hole Peg test (9HPT; een test waarbij de arm/handfunctie geëvalueerd wordt). In **hoofdstuk 2.1** vergeleken we de aantallen patiënten die verslechterden op de EDSS, T25FW en 9HPT en keken we naar combinaties van twee of drie van deze schalen, om zo een uitkomstmaat samen te stellen met een betere responsiviteit dan alleen de EDSS. We namen verbetering op de schalen mee (en beschouwden dit als 'ruis', aangezien PPMS gekenmerkt wordt door geleidelijke achteruitgang zonder duidelijke verbetering), en onderzochten zodoende ook de 'signaal-ruis verhouding' van de metingen. De T25FW bleek het meest gevoelig voor het meten van verslechtering in PPMS. Een combinatie van EDSS en T25FW bleek de uitkomstmaat nog gevoeliger te maken, zonder teveel 'ruis' mee te nemen. "*Verslechtering op T25FW of EDSS*" bleek de meest geschikte samengestelde uitkomstmaat. In **hoofdstuk 2.2** werden diverse potentiële afkappunten voor de drie MSFC-componenten onderzocht, wederom in een PPMS-populatie, om te bepalen welk afkappunt een betrouwbare en klinisch relevante verslechtering op de MSFC-componenten aangeeft. Voor de T25FW en 9HPT bevestigden we de eerder aangetoonde afkapwaarde van 20% verslechtering, terwijl we voor de PASAT geen goed afkappunt konden definiëren. Het

gebruik van de losse MSFC-onderdelen heeft de interpretatie van veranderingen op de MSFC verbeterd, voor wat betreft de T25FW en de 9HPT.

Vervolgens werd er gekeken hoe we het toekomstige ziektebeloop en de toekomstige ziekte-impact van patiënten konden voorspellen. Dit deden we in **hoofdstuk 3**, door te onderzoeken welke veranderingen in een aantal veelgebruikte, 'objectieve' schalen gemeten over een relatief korte periode, een klinisch relevante uitkomst in de toekomst konden voorspellen. Zijn de korte termijn veranderingen die op grote schaal in trials gebruikt worden wel geassocieerd met de klinische toestand van patiënten op de lange termijn? Als klinisch relevante uitkomst namen we de beperkingen en invaliditeit zoals vastgelegd middels de EDSS (**hoofdstuk 3.1**), evenals de ziekte-impact zoals gemeten met twee patiënt-georiënteerde schalen: de Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29; een vragenlijst die de impact van MS op het dagelijks leven meet) en de Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12; een vragenlijst over het lopen) (**hoofdstuk 3.2**). Hierbij werd gekeken naar korte termijn veranderingen in de EDSS, T25FW en 9HPT. Uit **hoofdstuk 3.1** kwam naar voren dat niet alleen korte termijn verandering in de EDSS zelf, maar ook korte termijnverandering in de T25FW de invaliditeit op de lange termijn (zoals gemeten met de EDSS) kon voorspellen. Korte termijn T25FW verandering bleek als enige parameter in het predictiemodel, naast de EDSS zelf, de voorspelling van de invaliditeit op de lange termijn te verbeteren. Deze resultaten ondersteunen het gebruik van de T25FW in klinische trials in progressieve MS, omdat deze test als enige onafhankelijke prognostische informatie geeft. Uit **hoofdstuk 3.2**, waarin de relatie tussen de korte termijn veranderingen op veelgebruikte 'objectieve' schalen en de door de patiënt ervaren ziekte-impact op de lange termijn behandeld werd, bleek dat vooral korte termijn verandering op de T25FW geassocieerd was met de ervaren ziekte-impact. Korte termijn T25FW verandering was als enige geassocieerd met de fysieke impact minstens 5 jaar later. Qua relatie tussen de verschillende 'objectieve' korte termijn veranderingen en de door de patiënt ervaren loopproblemen na tenminste 5 jaar, bleek opvallend genoeg de relatie met de T25FW het sterkst, en bleek zelfs de 9HPT sterker geassocieerd met de ervaren loopproblemen dan de EDSS (waarin de mobiliteit zwaar weegt).

Tenslotte werd onderzocht welke veranderingen vooral bijdragen aan een toename in de ervaren ziekte-impact, zoals gemeten met de MSIS-29 (**hoofdstuk 4**). Hierbij werd weer gekeken naar korte termijn veranderingen in de EDSS, T25FW, 9HPT en daarnaast ook in de Guy's Neurological Disability Scale (GNDS; een patiënteninterview, waarbij de beperkingen tengevolge van MS geëvalueerd worden). Verandering in de GNDS, vooral in het 'spinal-plus'-domein, droeg het meest bij aan een toename in de ervaren ziekte-impact. Aangezien de GNDS en de MSIS-29 beide subjectieve meetschalen zijn, is deze bevinding niet geheel onverwacht. Daarnaast droeg verandering in de T25FW duidelijk bij aan een toename in de

ervaren ziekte-impact. De relatie tussen de T25FW en de door de patiënt ervaren ziekte-impact was sterker dan die tussen de EDSS en de ziekte-impact. Het is opvallend dat een objectieve, kwantitatieve test als de T25FW toch een dergelijk sterke relatie laat zien met de impact zoals de patiënt deze ervaart. Dit ondersteunt het gebruik van T25FW-metingen in klinische trials in progressieve MS. Verder suggereerden de bevindingen van hoofdstuk 4 specifieke profielen van veranderingen in de T25FW en MSIS-29. De resultaten suggereerden een trend van minder toename in ervaren ziekte-impact bij patiënten met een hogere baseline-impact en invaliditeit en een langere ziekteduur, mogelijk door een 'response-shift' fenomeen wat bij de MSIS-29 fysieke schaal hoort. In patiënten met een hoger niveau van invaliditeit, liet een subgroep van patiënten duidelijke fysieke verslechtering zien (op T25FW duidelijk verslechterd), terwijl ze geen toename in ziekte-impact rapporteerden. Een dergelijke subgroep patiënten werd niet gezien in lagere stadia van invaliditeit, waar de impact van de ziekte hoger beschouwd wordt. Dit fenomeen kan mogelijk consequenties hebben voor de selectie van patiënten voor trials in progressieve MS.

Conclusies

De T25FW heeft van alle in dit proefschrift onderzochte klinische schalen de beste responsiviteit in progressieve MS en heeft tevens een goede betrouwbaarheid, de hoeveelheid gemeten 'ruis' op de schaal en de 'signaal-ruis' verhouding in acht nemend. Daarnaast is korte termijn verandering in de T25FW significant gerelateerd aan de lange termijn beperkingen en invaliditeit, en aan de op de lange termijn ervaren ziekte-impact (globale fysieke impact en loopproblemen). Tenslotte draagt verandering in de T25FW substantieel bij aan een toename in de ervaren ziekte-impact. Daarom lijkt de T25FW de meest veelbelovende schaal om als uitkomstmaat te gebruiken in klinische trials in progressieve MS, echter bij voorkeur in combinatie met andere schalen, om meerdere ziekte-aspecten en perspectieven te kunnen meenemen en de responsiviteit verder te vergroten. Bijvoorbeeld de T25FW in combinatie met de fysieke schaal van de MSIS-29, om ook het perspectief van de patiënt mee te nemen. Afhankelijk van de specifieke vereisten van een klinische setting, kunnen verschillende schalen gecombineerd worden, om meer 'toegepaste' eindpunten te kunnen creëren. Echter, toekomstig onderzoek moet de optimale afkappunten op diverse schalen zoals de MSIS-29 (fysieke en psychologische schaal), de GNDS en de MSWS-12 nog verder evalueren, om de klinische interpretatie te waarborgen.

