

## **Samenvatting proefschrift Jolijn Kragt**

### **‘Meten van ziekteprogressie in MS: komen de perspectieven van patiënten en dokters met elkaar overeen?’**

---

Multiple sclerose (MS) is een chronische progressieve neurologische aandoening, waarbij er sprake is van een ontstekingsproces, demyelinisatie (verlies van myeline rondom zenuwen) en neurodegeneratie in de hersenen en het ruggenmerg. De gemiddelde leeftijd waarop de symptomen beginnen is 30 jaar, en de ziekte komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Patiënten kunnen een groot scala aan klinische tekenen en symptomen ervaren: visuele stoornissen, spierzwakte, gevoelsstoornissen, verminderde coördinatie van arm- en beenbewegingen, blaas- en darmproblemen, cognitieve problemen, stemmingswisselingen en vermoeidheid. Er kunnen verschillende subtypes van MS worden onderscheiden: relapsing-remitting (RR-) MS met schubs (oftewel periodes van verslechtering/aanvallen) en remissies, secundair progressieve (SP-) MS met een langzaam progressief beloop na een periode met schubs en remissies, en primair progressieve (PP-) MS, een subtype zonder schubs/remissies.

Om ziekteprogressie te evalueren kan men gebruik maken van ziekte-specifieke klinische meetinstrumenten, ontworpen om de mate van beperking, handicap en impact van MS te meten. Deze klinische meetinstrumenten kunnen ofwel meten vanuit het perspectief van de patiënt, zoals kwaliteit-van-leven vragenlijsten, ofwel meten vanuit het perspectief van de dokter, zoals bijvoorbeeld het lichamelijk neurologisch onderzoek. Aan de ene kant kunnen klinische meetinstrumenten gebruikt worden voor routinematige klinische zorg, door het ziektebeloop van individuele patiënten op de korte en lange termijn proberen te

voorspellen. Aan de andere kant worden deze meetinstrumenten in groepen patiënten toegepast om de respons op experimentele behandeling in gerandomiseerde klinische trials te meten.

Om het beste beschikbare klinische meetinstrument te kiezen moet men de kwaliteit van kandidaat meetinstrumenten beoordelen. Drie eigenschappen van klinische meetinstrumenten zijn daarbij van belang: betrouwbaarheid (de mate waarin een instrument vrij is van willekeurige fouten), validiteit (meet een instrument daadwerkelijk datgene wat het zou moeten meten?) en responsiviteit (het vermogen om verandering te meten over de tijd, oftewel 'gevoeligheid voor verandering'). Ten slotte moet men altijd rekening houden met de klinische betekenis van een klinisch meetinstrument: wat vertelt de gemeten uitkomst op een klinisch meetinstrument ons over de patiënt, en heeft deze ook daadwerkelijk enige waarde voor de patiënt zelf?

In het MS centrum Amsterdam zijn vier verschillende klinische meetinstrumenten toegepast, uitgaande van zowel het perspectief van de patiënt als dat van de dokter, bij een grote groep MS patiënten, over een lange meetperiode, als onderdeel van een gezondheidsprogramma met als doel individuele patiëntenzorg te verbeteren. Behalve de onderzoeken bij patiënten zelf verkregen we tevens waardevolle informatie van proxies, zoals partners van patiënten, over de impact van de ziekte op het dagelijks leven van de patiënt. We gebruikten de Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), die de resultaten van drie kwantitatieve testen combineert: de Timed 25-foot Walk (T25FW), een loopfunctie test, de 9-hole Peg Test (9HPT) waarbij de armfunctie gemeten wordt, en de Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) die aspecten van cognitieve functies meet. Daarnaast pasten we de Expanded Disability Status Scale (EDSS) toe, een

gestandaardiseerd neurologisch onderzoek, dat gebaseerd is op het scoren van zeven neurologische functionele systemen gecombineerd met de loopfunctie van de patiënt. De Guy's Neurological Disability Scale (GNDS) is een patiënten interview waarbij 12 functionele domeinen worden geëvalueerd. Ten slotte hebben onze MS patiënten de Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) ingevuld, een vragenlijst over de fysieke en psychische impact van MS op het dagelijks leven.

In onze eerste studie (**hoofdstuk 2**), een pilot waarbij blaas disfunctie bij MS werd onderzocht, werd het belang van de verschillende perspectieven (patiënt versus dokter) duidelijk. Blaassymptomen (blaas/darm Functional System score van de EDSS en blaasdisfunctie score van de GNDS) werden gecorreleerd aan een objectieve meting van blaasdisfunctie (volume van het residu na uitplassen). We vonden substantiële verschillen tussen de meningen van de patiënten en die van de dokters. In de groep met patiënten die rapporteerden *geen* last te hebben van blaasproblemen had ongeveer 12 % een residu van  $\geq 100$  ml en 4 % een residu van of  $\geq 200$  ml. Om deze reden bleken de subjectieve metingen geen waarde te hebben bij het voorspellen van de aanwezigheid van een klinisch relevant residu na uitplassen. Deze bevindingen suggereerden dat patiënten en dokters wellicht ook van mening zouden verschillen als het andere aspecten van ziekteprogressie bij MS zou betreffen, en dat juist deze verschillen interessant zouden zijn om te onderzoeken.

**Daarom was het doel van dit proefschrift ziekteprogressie te onderzoeken, zowel vanuit het perspectief van de patiënt als dat van de dokter, in een breed scala aan studies. Onze hypothese luidde dat, om een zo compleet en gedetailleerd mogelijke**

**analyse van ziekteprogressie bij MS patiënten over de tijd te verkrijgen, het gebruik van verschillende klinische meetinstrumenten nodig is, die zowel vanuit het perspectief van de patiënt als van de dokter meten.**

In **deel 1** van dit proefschrift lag de nadruk op het perspectief vanuit de dokter, waarbij in verschillende hoofdstukken gegevens van meetinstrumenten werden besproken die vanuit het perspectief van de dokter meten. In **hoofdstuk 3** is een uitkomstmaat geëvalueerd die veel gebruikt wordt in MS klinische trials. De EDSS veranderscore met klinische betekenis is gedefinieerd als een 1-puntsverandering bij patiënten met een uitgangsEDSS van 5.5 of lager, of een 0.5-puntsverandering bij patiënten met een hogere uitgangsEDSS. We hebben in ons onderzoek bekeken of deze veranderingen als vergelijkbaar beschouwd kunnen worden, door er veranderscores op twee andere klinische meetinstrumenten (de GNDS en de MSFC) tegenaan te zetten. Onze resultaten lieten zien dat deze veranderingen niet als gelijk beschouwd kunnen worden, omdat de GNDS en de MSFC veranderingsscores in de groep patiënten met baseline EDSS  $\geq 6.0$  groter waren dan in de groep patiënten met baseline EDSS  $\leq 5.5$ . In **hoofdstuk 4** wordt het onderzoek beschreven naar de klinische betekenis van twee kwantitatieve testen van de motorische functies, de T25FW en de 9HPT. Dit is gedaan door 20 %-veranderingen op deze meetinstrumenten te vergelijken met gelijktijdige veranderscores op de GNDS, een patiënten interview over beperkingen in het dagelijks leven. Verslechtering op de T25FW en de 9HPT had inderdaad klinische impact op de beperkingen zoals patiënten die ervaarden tijdens het dagelijks functioneren; we vonden dat verslechtering op de T25FW vooral veroorzaakt leek te worden door een toename van ervaren beperkingen van de

beenfunctie en vermoeidheid; de verslechtering op de 9HPT leek geassocieerd met een meer diffuse GNDS verslechtering waarbij meerdere domeinen betrokken waren. In **hoofdstuk 5** hebben we de responsiviteit en de voorspellende waarde van de EDSS en de MSFC in patiënten met primair progressieve MS onderzocht. In een periode van twee jaar bleek de responsiviteit van zowel de EDSS als de MSFC beperkt en waren de gemiddelde veranderscores sterk afhankelijk van de baseline scores. De voorspellende waarde van verslechtering op de korte termijn (baseline tot jaar 1) om daaropvolgende verslechtering (jaar 1 tot jaar 2) te voorspellen was, noch van de EDSS noch van de MSFC, erg groot.

Het perspectief vanuit de patiënt was het centrale thema in **deel 2** van dit proefschrift, met hoofdstukken die meetinstrumenten behandelen die vanuit het perspectief van de patiënt hebben gemeten. In **hoofdstuk 6** wordt een klinimetrische validatie beschreven van de MSIS-29, een vragenlijst vanuit het perspectief van de patiënt die de impact van MS op het dagelijks leven meet, maar nu ingevuld door proxy respondenten. Cognitieve disfunctie en ernstige stemmingsproblematiek zouden het invullen van de vragenlijst kunnen beïnvloeden, waardoor in zulke gevallen proxy respondenten waardevolle informatie zouden kunnen verstrekken. Onze studie liet zien dat de MSIS-29 op een betrouwbare manier gebruikt kon worden bij partners van MS patiënten. Deze resultaten gaven een solide basis voor uitbreiding van het gebruik van MSIS-29 proxy metingen bij MS. In **hoofdstuk 7** is de relatie tussen de gegevens van proxies en die van patiënten onderzocht, waarbij het focus lag op factoren die invloed zouden kunnen hebben op de overeenstemming en eventuele discrepanties. Op de fysieke schaal van de MSIS-29 was

de overeenstemming tussen patiënten en hun partners goed; op de psychische schaal was deze iets minder goed maar nog steeds voldoende. We concludeerden dat partners nuttige informatiebronnen zouden kunnen zijn bij het meten van de impact van MS op het dagelijks leven van patiënten. Ten slotte onderzochten we de responsiviteit van twee zelf- invul vragenlijsten, de MSIS-29 en de Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), door een groep patiënten voor en na intraveneuze behandeling met steroïden te bestuderen (**hoofdstuk 8**). Als externe criteria om verbeterde patiënten te kunnen onderscheiden van degenen die niet verbeterden, maakten we gebruik van een subjectieve score (transitie vraag) en van een objectieve score (de EDSS). De MSIS-29 en de MSWS-12 bleken responsieve meetinstrumenten die in staat waren om groepsveranderingen geïnduceerd door een behandeling te kunnen meten. Verschillen tussen individuele veranderingen in patiënten konden echter niet goed worden onderscheiden.

Tot slot werden in **deel 3** van dit proefschrift het perspectief van de patiënt en dat van de dokter gecombineerd, om op die manier er achter te komen op welke vlakken patiënten en dokters het wel of niet met elkaar eens waren. **Hoofdstuk 9** behandelt de relatie tussen veranderingen op de EDSS, de 9HPT, de T25FW en de fysieke subschaal van de MSIS-29 (MSIS-physical), en het concept om verschillende schalen te combineren. Door de frequentie van relevante verslechtering over de tijd van de verschillende meetinstrumenten te beschrijven, konden we de voordelen laten zien van het toepassen van verschillende meetinstrumenten bij het meten van ziekteprogressie in MS. Vooral de toevoeging van een meetinstrument dat meet vanuit het perspectief van de patiënt aan een

meetinstrument dat meet vanuit het perspectief van de dokter had een positieve invloed op de gevoeligheid voor verandering. Het combineren van verschillende meetinstrumenten liet echter ook het fenomeen van ‘teggestelde veranderingen’ zien (verslechtering op het ene instrument en tegelijkertijd verbetering op het andere instrument). In **hoofdstuk 10** wordt de relevantie van de bevindingen van dit proefschrift bediscussieerd en worden aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gepresenteerd.

Gebaseerd op bovenstaande samengevatte resultaten concluderen wij het volgende: Sommige veranderingen worden alleen gemeten door dokters zonder dat patiënten deze veranderingen bmerken, en sommige veranderingen worden alleen ervaren door de patiënten zonder dat dokters deze veranderingen meten. Meetinstrumenten die vanuit het perspectief van de patiënt meten geven andere informatie dan meetinstrumenten die vanuit het perspectief van de dokter meten, met betrekking tot de verschillende aspecten van ziekteprogressie in MS, en om die reden moeten deze instrumenten samen gebruikt worden. Recent is er een nieuw concept ontwikkeld op het gebied van het meten van ziekteprogressie, waarbij uitkomsten van verschillende meetinstrumenten worden gecombineerd. Wij zouden de combinatie van in ieder geval de EDSS, de T25FW en de MSIS-29 willen voorstellen. Echter, er is meer onderzoek nodig om de optimale manier van het combineren van meetinstrumenten te evalueren, voordat deze strategie kan worden toegepast in klinisch onderzoek of in gerandomiseerde klinische trials in MS.