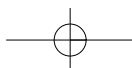
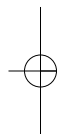


## SAMENVATTING

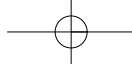


Multiple Sclerose (MS) is een chronische ontstekingsziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS) en treft met name jong volwassenen tussen de 20 en 40 jaar. De ziekte wordt gekenmerkt door beschadigingen aan de bescherm laag rondom de zenuwen (myelineschede) die voor de prikkelgeleiding zorgt. Wanneer de myelineschede is beschadigd, treedt er een vertraging op van de prikkelgeleiding door de zenuw. Hierdoor kunnen verschillende neurologische klachten ontstaan, zoals sensorische en motorische problemen, cognitieve beperkingen, vermoeidheid, visuele problemen, seksuele problemen, emotionele problemen en verlies van controle over de blaas en de darmen. Welk symptoom optreedt, is afhankelijk van welk deel van het centrale zenuwstelsel is aangetast.

Het verloop van MS is veranderlijk en heeft een toenemende impact op het dagelijkse leven. Gezien het feit dat er tot nu toe geen genezing is gevonden, is de behandeling van MS gericht op het verminderen van die impact. Het is daarom van belang dat de ziekte-impact op een betrouwbare en valide manier wordt gemeten. Deze metingen kunnen worden gedaan aan de hand van klinische meetinstrumenten, zoals een neurologisch onderzoek of MRI, die gebruikt worden om de beperkingen en invaliditeit van MS te kwantificeren. Ondanks dat deze meetinstrumenten van belang zijn voor de clinici, correleren ze meestal matig met de eigen visie van de patiënt wat betreft zijn/haar welzijn. Het is daarom niet aan te raden om alleen maar klinische meetinstrumenten toe te passen in klinisch onderzoek.

In de afgelopen jaren is er een toenemende erkenning voor het gebruik van zogenoemde zelfrapportage vragenlijsten die gebaseerd zijn op het perspectief van de patiënt. Om de uitkomsten hiervan te kunnen gebruiken, moet de patiënt wel in staat zijn om betrouwbare en valide informatie te verschaffen. De betrouwbaarheid en validiteit van uitkomsten van zelfrapportage vragenlijsten kunnen mogelijk (negatief) worden beïnvloed wanneer de patiënt gehinderd wordt door cognitieve beperkingen. Patiënten met cognitieve beperkingen kunnen verschillen met betrekking tot de domeinen van functioneren die zij belangrijk vinden en hun uitkomstmaten. Vaak zijn bij deze patiënten domeinen als gezondheid en algemeen functioneren moeilijk vast te stellen.

Dit wordt ook beschreven in een Health Technology Assessment (HTA) rapport van Riemsma et al. De auteurs hebben een systematische review uitgevoerd met betrekking tot gezondheidsvragenlijsten die gevalideerd zijn in groepen patiënten met cognitieve beperkingen als gevolg van hersenletsel. Hierbij werden ook gezondheidsvragenlijsten voor MS-patiënten betrokken. Aan de hand van de resultaten werd geconcludeerd dat voorzichtigheid is geboden bij het toepassen van algemene gezondheidsvragenlijsten bij patiënten die lijden aan condities die cognitieve beperkingen met zich meebrengen. Aan de andere kant zouden het juist deze patiënten kunnen zijn van wie men de gezondheidstoestand zou willen weten. Ook kunnen er problemen ontstaan wanneer de patiënt moeite heeft met communiceren, last heeft van stemmingswisselingen of



wanneer de patiënt gehinderd wordt door ziektegerelateerde klachten en daarom niet wil worden lastiggevallen met een vragenlijst. Soms wordt er voor gekozen om die patiënten uit te sluiten van deelname aan de studie, maar dit kan leiden tot vertekende resultaten.

Een van de suggesties voor toekomstig onderzoek van de auteurs van het HTA-rapport is het betrekken van proxy-respondenten (proxies) om de gezondheidstoestand van de patiënt te bepalen. Een proxy is iemand uit de naaste omgeving van de patiënt, zoals de partner, familieleden of zorgverleners. Proxy-respondenten zouden informatie kunnen verschaffen in plaats van de patiënt wanneer de patiënt niet in staat is om betrouwbare en valide informatie te geven. Om de informatie, die wordt gegeven door een proxy-respondent, te kunnen gebruiken, moet men er wel van uit kunnen gaan dat die informatie nauwkeurig is.

Dit leidde tot de volgende onderzoeksvraag:

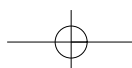
**In hoeverre zijn proxy-respondenten in staat om nauwkeurige informatie te geven over de impact van multiple sclerose op het dagelijks leven van de patiënt?**

Er werden verschillende studies uitgevoerd om deze onderzoeksvraag te beantwoorden. In deze samenvatting worden de belangrijkste bevindingen weergegeven.

De nauwkeurigheid van de informatie van proxies wordt meestal vastgesteld door de overeenstemming te bepalen met de informatie van patiënten. De verschillende studies die worden beschreven in dit proefschrift concentreerden zich op de patient-proxy overeenstemming van de fysieke en psychologische ziekte-impact van MS op het dagelijkse leven van de patiënt.

De Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) is de meest recent ontwikkelde vragenlijst voor MS-patiënten (appendix 1). Deze zelfrapportage vragenlijst meet de fysieke en psychologische ziekte-impact van MS op het dagelijks leven van de patiënt. De MSIS-29 bestaat uit 29 items die gebaseerd zijn op advies van experts, reviews van literatuur en interviews met patiënten. Deze items kunnen worden onderverdeeld in twee schalen: een fysieke schaal (20 items) en een psychologische schaal (9 items).

De MSIS-29 is oorspronkelijk ontworpen voor MS-patiënten en is daarom niet automatisch geschikt voor proxy-respondenten. Derhalve moest eerst een uitgebreide psychometrische analyse van de vragenlijst, wanneer deze is ingevuld door proxy-respondenten, worden uitgevoerd. Verschillende psychometrische criteria werden daarom getest in een groep van 59 partners van MS-patiënten, te weten de kwaliteit van de uitkomsten (waren er bijvoorbeeld veel ontbrekende uitkomsten?), aannames met betrekking tot de schalen (behoorden de items van een subschaal allemaal tot hetzelfde

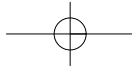


domein?), aanvaardbaarheid van de uitkomsten (*gaven de uitkomsten van de vragenlijst de 'ware' uitkomsten in een populatie weer?*), betrouwbaarheid (*waren de uitkomsten vrij van willekeurige fouten?*), validiteit (*bepaalde men met de vragenlijst inderdaad datgene waarvoor het bedoeld was?*) en responsiviteit (*gaf de vragenlijst belangrijke veranderingen over verloop van tijd weer?*). De partners kregen een aangepaste versie van de MSIS-29 waarin de items in de derde persoonsvorm werden gesteld (appendix 2). Men kreeg daarbij de instructie dat de vragenlijst ingevuld moest worden vanuit het perspectief van de patiënt. De resultaten, die beschreven worden in **hoofdstuk 2**, lieten zien dat de MSIS-29 ook een betrouwbare en valide vragenlijst is wanneer deze wordt ingevuld door partners van MS-patiënten.

Dit vormde een goede basis voor vervolgonderzoek. Het volgende doel was om te bepalen of patiënten en partners overeenkwamen met betrekking tot de fysieke en psychologische ziekte-impact van MS op het dagelijkse leven. Een cross-sectionele studie in een groep van 59 patiënten en partners, die wordt beschreven in **hoofdstuk 3**, liet zien dat de overeenstemming tussen patiënten en partners adequaat was op groepsniveau. De overeenstemming was goed op de fysieke schaal en minder, maar nog steeds voldoende, op de psychologische schaal. De conclusie was dat partners geschikte bronnen van informatie zouden kunnen zijn voor het vaststellen van de ziekte-impact van MS. Men moet hierbij rekening houden met het feit dat de gemiddelde waarden op groepsniveau samengingen met grote standaarddeviaties, wat wees op grote verschillen op individueel patiënt-proxy niveau.

Ondanks de positieve resultaten van de cross-sectionele studie, moest de validiteit van deze bevindingen over verloop van tijd, in een longitudinale setting, nog worden onderzocht. Zodoende werd de overeenstemming tussen patiënten en partners vastgesteld in dezelfde groep, twee jaar na de cross-sectionele studie, om zo te onderzoeken of patiënten en partners het eens waren met betrekking tot mogelijke verandering in ziekte-impact. Resultaten van deze studie (**hoofdstuk 4**) lieten acceptabele niveaus van overeenstemming zien, zowel bij baseline als follow-up, met name op de fysieke schaal. De overeenstemming tussen patiënten en partners met betrekking tot de verandering in ziekte-impact na twee jaar was laag. Een opvallende bevinding was dat partners beter in staat bleken te zijn om de verandering van ziekte-impact over de tijd te bepalen dan de patiënt zelf.

Proxy-responderen kunnen ook een belangrijke rol vervullen bij klinische trials waarbij de nadruk ligt op het meten van behandelingseffecten. Proxies moeten dan wel in staat zijn om de mate (*hoeveel is de ervaren ziekte-impact van de patiënt veranderd?*) en de richting van mogelijke behandelingseffecten (*is de ziekte-impact van de patiënt verslechterd, gestabiliseerd of verbeterd?*) te bepalen. Zodoende hebben zowel patiënten als partners de MSIS-29 ingevuld voorafgaande aan en na een behandeling met intraveneuze steroïden, die aan de patiënt toegediend werden na verslechtering van ziektegerelateerde klachten. Deze studie wordt beschreven in **hoofd-**



**stuk 5.** Ondanks dat er grote verschillen op patient-proxy individueel niveau werden gevonden, wezen resultaten naar een mogelijk gebruik van partners bij het vaststellen van behandelingseffecten op groepsniveau, die werden aangegeven door de patiënt.

Geen van de voornoemde studies bevatten gegevens van patiënten die daadwerkelijk een verslechterd cognitief functioneren hadden. Desondanks kan het gebruik van proxy-respondenten juist belangrijk zijn in die specifieke groep patiënten. De overeenstemming tussen patiënt en partner werd daarom vastgesteld in een groep patiënten met verschillende cognitieve niveaus (**hoofdstuk 6**). De gevoelsmatige verwachting dat de overeenstemming tussen patiënten en proxies proportioneel zou zijn aan cognitieve beperkingen van de patiënt, werd niet bevestigd in deze studie.

In de eerder beschreven studies werden steeds partners van MS-patiënten gebruikt als proxy-respondenten, terwijl zorgverleners ook kunnen optreden als proxy-respondenten gezien het feit dat zij een belangrijke rol vervullen in de zorg van de patiënt. **Hoofdstuk 7** beschrijft een studie waarin werd onderzocht of zorgverleners geschikt waren als proxy-respondent en of er mogelijk een verschil was met andere typen proxy-respondenten. Resultaten lieten zien dat zowel de zorgverleners als de naaste familieleden de ziekte-impact van patiënten in een revalidatiecentrum niet accuraat konden vaststellen. Zorgverleners gaven lagere niveaus van fysieke en psychologische ziekte-impact aan in vergelijking met de patiënt. Dit in tegenstelling tot andere studies, waarin zorgverleners juist hogere niveaus van ziekte-impact aangaven.

Gebaseerd op de bevindingen, die beschreven zijn in dit proefschrift, kan het volgende worden geconcludeerd:

**Op groepsniveau zijn partners van MS-patiënten in staat om redelijk accurate informatie te verschaffen, met name over de fysieke ziekte-impact van multiple sclerose op het dagelijks leven van de patiënt. Het gebruik van partners van MS-patiënten als proxy-respondenten zou daarom een waardevolle methode kunnen zijn om methodologische problemen tegemoet te komen welke zich kunnen voordoen bij het gebruik van zelfrapportage vragenlijsten in MS-onderzoek op groepsniveau.**

**Desondanks geeft de aanwezigheid van grote verschillen op individueel patient-proxy niveau reden tot voorzichtigheid bij het gebruiken van proxy-respondenten voor het bepalen van de ziekte-impact bij individuele patiënten.**

