

5

# Conceptrichtlijn

## Diagnostiek, Behandeling en Functioneren bij Multiple Sclerose

10 **INITIATIEF:**

- Multiple Sclerose Vereniging Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (hoofdaanvrager)
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

15

**ORGANISATIE:**

CBO

**MANDATERENDE VERENIGINGEN/INSTANTIES:**

20

- Ergotherapie Nederland
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
- Landelijke Vereniging MS Verpleegkundigen
- Multiple Sclerose Vereniging Nederland
- Nederlands Instituut van Psychologen

25

- Nederlandse Vereniging van Maatschappelijk Werkers
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie

30

- Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
- Nederlandse Vereniging voor Seksuologie
- Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde
- Stichting Verpleegkundig Specialisten MS

35

- Verenso, specialisten in oudergeneeskunde
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

**FINANCIERING:**

40 Deze richtlijn is totstandgekomen met financiële steun van ZonMw in het kader van het programma Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ 2008) en Multiple Sclerose Vereniging Nederland.



5

© Copyright 2011

10 Nederlandse Vereniging voor Neurologie  
Postbus 20050  
3502 LB Utrecht  
Telefoon: 030-2823343  
E-mail: [bureau@neurologie.nl](mailto:bureau@neurologie.nl)

15

20

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

25

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Neurologie aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

30

Het **CBO**, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen, zorginstellingen en patiëntenorganisaties te ondersteunen bij het verbeteren van kwaliteit van zorg.

35

De **Nederlandse Vereniging voor Neurologie** (NVN) is de Wetenschappelijke Beroepsvereniging van neurologen en artsen in opleiding tot neuroloog. De vereniging heeft als belangrijkste taak het bewaken, het bevorderen en het optimaliseren van de vakinhoudelijke kwaliteit van zorg voor mensen met aandoeningen van het zenuwstelsel of van de spieren.

40

# INHOUDSOPGAVE

	<b>SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP</b>	<b>1</b>
5	<b>HOOFDSTUK 1: ALGEMENE INLEIDING</b>	<b>3</b>
	Aanleiding .....	3
	Doelstelling .....	3
	Knelpuntenanalyse .....	4
10	Uitgangsvragen .....	4
	Doelgroep .....	5
	Samenstelling van de werkgroep en de klankbordgroep .....	5
	Werkwijze van de werkgroep .....	5
	Wetenschappelijke bewijsvoering .....	6
15	Indeling van de onderbouwing naar mate van bewijskracht .....	6
	Totstandkoming van de aanbevelingen .....	7
	Patiëntenperspectief .....	7
	Implementatie en evaluatie .....	7
	Juridische betekenis van richtlijnen .....	8
20	Herziening .....	8
	<b>HOOFDSTUK 2: DIAGNOSTIEK, VROEGE HERKENNING EN BEGELEIDENDE KLACHTEN</b>	<b>10</b>
	2.1 Inleiding .....	10
25	2.2 Vroege herkenning door aanvullend onderzoek .....	12
	2.3 Optical Coherence Tomography (OCT) .....	17
	2.4 Diagnostiek bij primair progressieve MS .....	17
	<b>HOOFDSTUK 3: DE IMMUNOMODULERENDE EN IMMUNOSUPPRESSIEVE BEHANDELING</b>	<b>26</b>
30	3.1 Inleiding .....	26
	3.2 Immunomodulerende therapie .....	26
	3.3 Immunosuppressieve therapie .....	32
35	<b>HOOFDSTUK 4: SCREENING VAN DE GEVOLGEN</b>	<b>46</b>
	4.1 Screening van problemen bij activiteiten en participatie .....	48
	4.2 Screening van cognitieve stoornissen .....	56
	4.3 Screening van vermoeidheid .....	64
	4.4 Screening van conditieverlies .....	72
40	4.5 Screening van psychische en psychosociale problemen .....	75

	<b>HOOFDSTUK 5: MANAGEMENT VAN DE GEVOLGEN</b>	<b>84</b>
	5.1 Behandeling van problemen bij activiteiten en participatie .....	84
	5.2 Behandeling van cognitieve stoornissen .....	93
5	5.3 Behandeling van vermoeidheid .....	100
	5.4 Behandeling van conditieverlies .....	108
	5.5 Behandeling van psychische en psychosociale problemen.....	114
	<b>HOOFDSTUK 6: ARBEIDSPARTICIPATIE</b>	<b>119</b>
10	6.1 Melding.....	119
	6.2 Belemmerende en bevorderende factoren voor arbeidsparticipatie.....	119
	6.3 De beoordeling van arbeidsbelastbaarheid .....	128
	6.4 Interventies voor re-integratie en arbeidsparticipatie.....	129
15	<b>HOOFDSTUK 7: ORGANISATIE VAN ZORG VOOR MENSEN MET MS</b>	<b>133</b>
	7.1 Inleiding.....	133
	7.2 Zorgnetwerk.....	134
	7.3 Netwerkgang voor patiënten met multiple sclerose .....	136
	7.4 Aanbevelingen .....	136
20	7.4.1 Kwaliteit van leven.....	136
	7.4.2 Geïntegreerde multidisciplinaire zorg .....	137
	7.4.3 Eigen regie .....	140
	7.4.4 Coördinatie van zorg .....	140
	7.4.5 Aandacht voor naasten en mantelzorg(ers).....	141
25	7.4.6 Deskundigheidsbevordering .....	142
	7.5. Randvoorwaarden .....	142
	<b>Bijlage 1: Knelpuntenanalyse</b>	<b>144</b>
30	<b>Bijlage 2: Voorbeelden van multidisciplinaire initiatieven</b>	<b>149</b>





## SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

### Werkgroepleden

- 5
- G.J. (Bert) Aarts, Multiple Sclerose Vereniging Nederland
  - J.L. (Jim) Bender, Nederlandse Vereniging voor Seksuologie
  - Dr. Y. (Yvonne) Bol, Nederlands Instituut van Psychologen
  - H. (Hanneke) Bolt, Nederlandse Vereniging voor Seksuologie
  - Drs. I.J. (Irma) van den Broek - van Lieshout, Ned. Ver. voor Arbeids- en
- 10
- Bedrijfsgeneeskunde
  - C.E. (Caroline) Bruggeman, Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie
  - E. (Ernst) Evenhuis, Ergotherapie Nederland
  - Drs. I. (Isaline) Eyssen, Ergotherapie Nederland
  - Dr. J.A.G. (Jan) Geelen, Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- 15
- Dr. V. (Vincent) de Groot, Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
  - K. (Kitty) Harrison, Landelijke Vereniging MS Verpleegkundigen
  - M.A.P. (Marco) Heerings, Landelijke Vereniging MS Verpleegkundigen
  - Dr. B. (Brechtje) Jelles, Nederlandse Vereniging voor Neurologie
  - Dr. J. (Joep) Killestein, Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- 20
- F.W. (Floris) Kuipéri, Nederlands Instituut van Psychologen
  - Dr. J.R. (Joke) de Kroon, Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
  - A.W. (Bertil) Lenderink, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
  - I.G.C.M. (Irene) Leijten, Verenso
  - Dr. E.Th.L. (Erik) van Munster, Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- 25
- Mr. A-E. (Yelle) Nuse, Multiple Sclerose Vereniging Nederland
  - R. (Roel) Petter, Nederlandse Vereniging van Maatschappelijk Werkers
  - Drs. M.B. (Marc) Rietberg, Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
  - J.M. (Jeroen) van Roessel, Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde
  - I. (Ingrid) van der Schaaf, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
- 30
- Dr. L.H. (Leo) Visser, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, voorzitter richtlijnwerkgroep
  - Drs. H. (Haske) van Veenendaal, Managing Consultant, CBO
  - J. (Jan) Wiersma, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
  - A.F.F. (Anneke) van der Zande, Nationaal MS Fonds
- 35

**Voorzitter(s)**

Algemeen voorzitter	Dr. L.H. Visser, Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Vroege herkenning van MS	Dr. B. Jelles, Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Immunomodulerende therapie	Dr. J.A.G. Geelen, Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Cognitieve stoornissen	Dr. Y. Bol, Nederlands Instituut van Psychologen
Vermoeidheid en conditieverlies	Drs. M.B. Rietberg, Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysio-therapie
Psychosociale problemen	I. van der Schaaf & J. Wiersma, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
Arbeid	Drs. I.J. van den Broek-van Lieshout, Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
Activiteiten en participatie	Dr. V. de Groot, Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
Zorgnetwerk MS	M.A.P. Heerings, Landelijke Vereniging MS Verpleegkundigen en Mr. A-E. Nuse, Multiple Sclerose Vereniging Nederland



# HOOFDSTUK 1: ALGEMENE INLEIDING

## Aanleiding

5

Multiple sclerose (MS) is de meest frequente oorzaak van invaliditeit onder jong volwassene in de Westerse wereld. De ziekte wordt gekenmerkt door toenemende lichamelijke beperkingen. De laatste jaren wordt tevens duidelijk dat problemen op cognitief gebied mede de kwaliteit van leven bepalen.

10

Nederland telt ongeveer 17.000 mensen met MS. In 1992 had 55% hiervan ernstige beperkingen of een handicap (RIVM). Op basis van getallen uit omliggende landen en schaarse Nederlandse gegevens schat men dat de ziekte voorkomt bij 100 van de 100.000 inwoners. De ziekte komt tweeënhalve keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen. MS treft vooral jonge mensen tussen 20 en 50 jaar; in 90% van de gevallen begint de ziekte tussen het 15<sup>e</sup> en 50<sup>e</sup> levensjaar.

15

In de praktijk is er geen standaardbehandeling. Dit leidt tot zowel over- als onderconsumptie van beschikbare middelen en tot onduidelijkheid bij patiënten en zorgverleners. Een multidisciplinaire richtlijn zou hierin verbetering kunnen brengen.

20

De gevolgen van de ziekte voor de mens met MS zijn levensbreed en levenslang. De symptomen hebben grote gevolgen voor de maatschappelijke participatie. Patiënten doen derhalve een groot beroep op de medische zorg en de hulpverlening. Door de veelheid aan betrokken zorgverleners is multidisciplinaire afstemming noodzakelijk. Alleen dan is er een maximale kans dat de patient in de maatschappij kan blijven participeren. En alleen dan is er kans dat de kwaliteit van leven behouden blijft. Een integrale aanpak en visie op zorg en behandeling van mensen met MS is ook een voorwaarde om de hoge kosten die gepaard gaan met het hebben van een voortschrijdende chronische ziekte in te perken.

25

## Doelstelling

30

Op basis van een uitgebreide knelpuntenanalyse zijn er vragen geformuleerd. Met de beantwoording van de vragen heeft de werkgroep zich tot doel gesteld om richtlijnen te formuleren voor de zorgverlening aan personen met MS. Met deze richtlijnen wordt er gestreefd naar:

35

1. Uniforme diagnostiek. Traditioneel werd de diagnose MS gesteld op basis van klinische afwijkingen, eventueel aangevuld met liquordiagnostiek. Het aansluiten op nieuwe diagnostische criteria die door het gebruik van MRI van de hersenen en het ruggenmerg veranderd zijn.

40

2. Uniform medicamenteus beleid bij verschillende vormen van MS. Vooral ten aanzien van immunomodulerende middelen is eenduidig beleid gewenst.

3. Een expliciete bijdrage van van specialismen die betrokken zijn bij werkhervatting of -handhaving en advisering over het kunnen (blijven participeren) in de maatschappij met name op het gebied van arbeid.

45

4. Het ondersteunen van zorgverleners bij het realiseren van een uniform 'evidence-based' beleid bij mensen met MS.

5. Samenwerkingsafspraken tussen verschillende betrokken ziekenhuisspecialismen en eerstelijns gezondheidszorgprofessionals waar behandeling en zorg elkaar raken (medische behandeling en ondersteuning gecombineerd met de benodigde zorg in de thuissituatie ter bevordering van het behoud van de maatschappelijke participatie) (MS zorgproces).

### Knelpuntenanalyse

Er heeft op 23 april 2009 een uitgebreide knelpuntenanalyse plaatsgevonden bij aanvang van de richtlijnontwikkeling. Twintig werkgroepleden (waaronder 2 patiëntenvertegenwoordigers) inventariseerden gedurende een dag de belangrijkste knelpunten in de zorg voor mensen met MS. Een overzicht van deze knelpunten is te vinden in bijlage 1.

De werkgroep heeft uit het omvangrijke aantal knelpunten een selectie gemaakt. Dat betekent dat bijvoorbeeld dat niet alle symptomen die bij MS kunnen voorkomen in deze richtlijn worden besproken. Zo wordt geen aandacht besteed aan bijvoorbeeld spasticiteit, defaectieproblematiek, blaasfunctiestoornissen en oogproblemen.

De werkgroep is zich ervan bewust dat vanaf medio 2010 een discussie is aangezwollen over de vraag of chronische cerebrospinale veneuze insufficiëntie (CCSVI), een onderdeel vormt van het ziekteproces bij MS. Daarbij speelt de vraag of behandeling van CCSVI al dan niet deel moet uitmaken van behandeling van MS in de nabije toekomst. De richtlijn besteedt geen aandacht aan deze discussie omdat dit ten tijde van de start van de richtlijn niet aan de orde was. Bij een herziening van deze richtlijn moet bepaald worden of dit thema toegevoegd dient te worden.

### Uitgangsvragen

Op basis van een knelpuntenanalyse bij patiënten en zorgverleners werden enkele belangrijke vragen geformuleerd. De antwoorden op deze vragen zijn in de richtlijn verwerkt.

1. Hoe kan de diagnose MS zo vroeg mogelijk worden gesteld?
2. Welke symptomen zijn het meest relevant voor een vroege herkenning van MS?
3. Wanneer komt men in aanmerking voor immunomodulerende therapie? Wat zijn de kenmerken van deze patiënten en op grond waarvan wordt de indicatie gesteld?
- 35 4. Welke (screenings)methoden zijn te adviseren voor het vaststellen van cognitieve stoornissen en in welke fase van de ziekte? Welke behandelmethodes heeft de voorkeur en wanneer zou deze toegepast moeten worden?
5. Welke (screenings)methoden zijn te adviseren voor het vaststellen van vermoeidheid en/of conditieverlies en in welke fase van de ziekte? Welke behandelmethodes heeft de voorkeur en wanneer zou deze gebruikt moeten worden?
- 40 6. Welke (screenings)methodes zijn te adviseren voor het vaststellen van psychische problemen en in welke fase van de ziekte? Welke behandelmethodes heeft de voorkeur en wanneer zouden deze toegepast moeten worden?
- 45 7. Welke (screenings)methodes moeten worden toegepast om problemen bij activiteiten en participatie bij mensen met MS te herkennen en in welke fase van de ziekte? Welke

behandelmethode heeft de voorkeur bij dergelijke problemen bij mensen met MS en wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

8. Wat zijn de belangrijkste belemmerende en bevorderende factoren die van invloed zijn op de arbeidsmogelijkheden en arbeidsparticipatie van mensen met MS? Welke hiervan zijn essentieel voor de beoordeling van arbeidsgeschiktheid/belastbaarheid? Welke interventies kunnen de reïntegratie of participatie bevorderen?
9. Hoe ziet een zorgnetwerk eruit waarbij de wensen van de mens met MS centraal staan?

## 10 Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling en begeleiding van mensen met MS betrokken zijn: huisartsen, neurologen, revalidatieartsen, urologen, oogartsen, verpleegkundigen, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, logopedisten, bedrijfsartsen, specialisten ouderengeneeskunde, verzekeringsartsen, apothekers, psychologen, psychiaters, seksuologen en maatschappelijk werkers.

### Samenstelling van de werkgroep en de klankbordgroep

- 20 Voor het ontwikkelen van deze richtlijn is eind 2008 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle bij de diagnostiek en behandeling van mensen met MS betrokken medische disciplines en het CBO (zie 'Samenstelling van de werkgroep en klankbordgroep'). Deze werkgroep kwam op 21 januari 2009 voor het eerst bij elkaar.
- 25 Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding in academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging. Een overzicht van de belangenverklaringen van werkgroepleden over
- 30 mogelijke financiële belangenverstremming is opvraagbaar bij het CBO.

### Werkwijze van de werkgroep

35 De beantwoording van de verschillende uitgangsvragen werd verdeeld over een aantal subgroepen, die bestonden uit vertegenwoordigers van relevante disciplines. De voorzitter en de adviseurs van het CBO zorgden voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen.

40 De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer 2 jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De subgroepen beoordeelden de door de adviseurs van het CBO geschreven wetenschappelijke onderbouwingen en formuleerden vervolgens de overige overwegingen en aanbevelingen. Tevens schreven de subgroepen consensusteksten wanneer wetenschappelijk bewijs voor het beantwoorden van de uitgangsvraag ontbrak. De teksten werden tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd. De voltallige werkgroep is 9 maal bijeen geweest om de

45 resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de

subgroepen zijn door een redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze werd op 11 april 2011 aan verenigingen verstuurd voor commentaar. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn op 1 juni 2011 door de voltallige werkgroep vastgesteld en ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

## **Wetenschappelijke bewijsvoering**

De aanbevelingen in deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR, via Wiley InterScience), Medline en Embase (beiden via OvidSP) en, waar relevant, in CINAHL (via Ebscohost) en PsycINFO (via OvidSP). Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Nederlands en Engels en werden artikelen uitsluitend over dierstudies uitgesloten. Er werd gezocht vanaf publicatiejaar 1990 tot en met de datum van de zoekactie (zoekacties vonden plaats tussen juni 2009 en april 2010). Voor de patiëntenpopulatie werden de MeSH (Medical Subject Heading)-termen 'Multiple Sclerosis', 'multiple sclerosis, chronic progressive' en 'multiple sclerosis, relapsing-remitting' gebruikt, aangevuld met de woorden 'multiple' of 'disseminated' naast 'sclerosis' in titel of samenvatting. De volledige zoekstrategie is per vraag bij het CBO opvraagbaar.

Belangrijke selectiecriteria waren: vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht, zoals meta-analyses, systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en controlled trials (CT). Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohort onderzoek, vergelijkende patiënt-controle studies of niet vergelijkend onderzoek.

De kwaliteit van deze artikelen werd door de epidemiologen van het CBO beoordeeld aan de hand van 'evidence-based' richtlijnontwikkeling (EBRO)-beoordelingsformulieren. Op basis van vooraf opgestelde criteria zijn de 'methodologisch beste' artikelen geïncludeerd. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs. Daarbij is de indeling gebruikt die is weergegeven in tabel 1. De mate van bewijskracht en het niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

## **Indeling van de onderbouwing naar mate van bewijskracht**

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje 'Samenvatting van de literatuur'. Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een 'Conclusie', waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Zie hiervoor Tabel 1: tabel met niveau van bewijs artikelen en niveau van bewijs van de conclusies.

## Totstandkoming van de aanbevelingen

5 Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere  
aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale  
technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties en  
kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie' in de 'Overige overwegingen'.  
10 Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur in de context van de dagelijkse praktijk  
geplaatst en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende  
beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare  
bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het  
opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te  
verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen  
en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

15

### Patiëntenperspectief

Bij het opstellen van de richtlijn is rekening gehouden met het patiëntenperspectief. Ten  
behoefte van de knelpuntanalyse hebben de Multiple Sclerose Vereniging Nederland  
20 (MSVN) en het Nationaal MS Fonds eigen knelpunten ingebracht tijdens een 'open space'-  
bijeenkomst. Een 'open space'-bijeenkomst is een interactieve bijeenkomst waarbij de  
inhoudelijke sturing bij de deelnemers ligt. Tijdens de bijeenkomst formuleert iedereen  
deelvragen en lost deze met de aanwezigen op.

De conceptrichtlijn is tevens voorgelegd aan de patiëntenvereniging, de Multiple Sclerose  
25 Vereniging Nederland en het Nationaal MS-Fonds.

### Implementatie en evaluatie

Bij de ontwikkeling van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de  
30 implementatie hiervan en de uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt  
verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een  
samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor  
Geneeskunde en zal er in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed  
aan de richtlijn. Daarnaast wordt de integrale tekst van de richtlijn op de CBO-website  
35 geplaatst.

Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zal in een volgende stap  
de implementatie verder worden opgepakt. Daarnaast wordt gepoogd om generieke samen-  
vattingsschema's en een patiëntenversie van de richtlijn te ontwikkelen.

40

De werkgroep zal stimuleren dat de richtlijn wordt getoetst bij de eindgebruiker in de  
verschillende regio's en bij de wetenschappelijke verenigingen. Hiervoor kunnen ook  
visitaties worden georganiseerd.

45

## **Juridische betekenis van richtlijnen**

5 Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed  
gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om  
kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten',  
kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de  
richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs  
10 noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd,  
gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

## **Herziening**

15 Uiterlijk in augustus 2016 wordt door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, na  
raadpleging van of op advies van andere aan de richtlijn participerende verenigingen,  
bepaald of deze richtlijn nog actueel is. Zonodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd  
om (delen van) de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen  
indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

20

**Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies**

	<b>Interventie</b>	<b>Diagnostisch accuratesse onderzoek</b>	<b>Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*</b>
<b>A1</b>	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
<b>A2</b>	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
<b>B</b>	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
<b>C</b>	Niet-vergelijkend onderzoek		
<b>D</b>	Mening van deskundigen		

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

## 5 Niveau van conclusies

	<b>Conclusie gebaseerd op</b>
<b>1</b>	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2, met consistent resultaat
<b>2</b>	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
<b>3</b>	1 onderzoek van niveau B of C
<b>4</b>	Mening van deskundigen

## HOOFDSTUK 2: DIAGNOSTIEK, VROEGE HERKENNING EN BEGELEIDENDE KLACHTEN

5

### 2.1 Inleiding

Multiple sclerose (MS) is de meest voorkomende chronische invaliderende neurologische aandoening bij jong volwassenen. In Nederland zijn er naar schatting 17.000 mensen die aan deze aandoening lijden. Het kenmerkende van de aandoening is de variabiliteit van de verschijnselen, zowel inter- als intra-individueel. Dit vormt een bron van diagnostische onzekerheid en kan zorgen voor een langdurige diagnostische fase. Met de implementatie van hulponderzoek bij de diagnostiek wordt getracht de onzekerheid te verkleinen en het stellen van de diagnose te vervroegen.

15 Het beloop van MS wordt gekenmerkt door een combinatie van het optreden van twee elementen: 1: tijdelijke neurologische verslechtingen, die na kortere of langere tijd geheel of gedeeltelijk herstellen en veelal aangeduid worden met de termen 'exacerbaties', 'relapses' of 'Schübe' ('schubs'). 2: geleidelijke progressie van neurologische handicaps over langere tijd. Over de specifieke pathofysiologie van deze beide elementen bestaat nog geen  
20 duidelijkheid.

Bij de meeste patiënten wordt het klinisch beeld in aanvang gedomineerd door het optreden van exacerbaties met herstel ('relapsing-remitting'; RR). Een minderheid van de patiënten heeft vanaf het begin van de ziekte een langzaam progressief beloop (primair progressief; PP), waarbij ook in het verdere beloop exacerbaties geen rol van betekenis spelen. Deze laatste groep wordt veelal beschouwd als een aparte subgroep, waarbij het niet duidelijk is of er sprake is van een aparte ziekte-entiteit.

De uitgangsvragen, die bij het opstellen van de richtlijn werden geformuleerd, waren:

1. Hoe kunnen mensen met MS zo vroeg mogelijk worden herkend?
2. Welke kenmerken en symptomen zijn het meest relevant voor een vroege herkenning van MS?

De eerste uitgangsvraag is door de subwerkgroep benaderd als: Hoe kan de diagnose MS zo adequaat en snel mogelijk worden gesteld?

Voor de tweede uitgangsvraag is de literatuur in het algemeen van oudere datum en komt derhalve niet terug in de resultaten van het literatuuronderzoek dat startte vanaf 1990. In de onderstaande inleiding zijn ter oriëntatie wel gegevens uit oudere literatuur bijgevoegd.

### 40 Literatuurselectie

Voor wat betreft vroege verschijnselen bij MS werden geen artikelen gevonden. Voor wat betreft de vraag naar het stellen van de diagnose MS werden 23 artikelen geselecteerd. Bij de analyse van de literatuur bleek dat de diagnostiek van MS grotendeels is gebaseerd op de gereviseerde McDonald criteria (Polman 2005; Polman 2011). Zeer recent zijn de



gereviseerde McDonald criteria opgesteld (2011). Hoewel deze publicatie verschenen is na de uitgevoerde literatuur search (juni 2009- april 2010) werd besloten de meest recente criteria te gebruiken om de richtlijn zo up-todate mogelijk te maken. Deze publicaties zijn consensus rapporten en geen systematische overzichtartikelen. Omdat deze publicaties van grote klinische betekenis zijn en als standaard wordt gezien bij de diagnostiek van MS, is de commissie van oordeel dat deze twee rapporten een prominente plaats moet innemen in deze Richtlijn. In deze publicatie werd de op dat moment beschikbare literatuur verwerkt. Na 2005 zijn er slechts enige publicaties verschenen die toegevoegde waarde hebben. Publicaties die handelden over de eerste versie van de McDonald-criteria (McDonald 2001) zijn niet opgenomen in deze richtlijn. Er werd zoveel mogelijk gebruik gemaakt van systematische reviews.

Er werd wel een consensusverslag geraadpleegd betreffende onderzoek van liquor cerebrospinalis bij MS (Freedman 2005). Naast literatuuronderzoek is met toestemming gebruik gemaakt van een conceptrichtlijn van een werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Tijdens het schrijven van de tekst werd nog een relevant review artikel gepubliceerd, dat is meegenomen in de beoordeling.

### **Vroege symptomen**

De onderzoeken, die zijn gedaan naar de eerste verschijnselen, geven sterk verschillende resultaten, wat wordt verklaard door de gebruikte onderzoeksmethodiek, de gehanteerde definitie van MS en de onderzochte populatie. Maar er kunnen met enige voorzichtigheid toch conclusies worden getrokken. De studie van McAlpine (1972) geeft als eerste symptomen parese van de ledematen bij 35% van de gevallen, neuritis optica (20%), paresthesiën (20%), diplopie (10%), vertigo (5%), mictiestoornissen (5%). De studie van Pati en Poser (1984) vermeldt als eerste symptomen: neuritis optica (17%), diplopie (13%), sensibiliteits-stoornissen (36%), balans en loopstoornissen(18%) en parese (10%). De meerderheid van de patiënten heeft een monosymptomatisch begin wat wordt aangeduid als een klinisch geïsoleerd syndroom (clinically isolated syndrome, CIS). Meestal is dit neuritis optica (38%), een myelumsyndroom (25%) of een hersenstamsyndroom (26%) (Tintoré 2008).

### **De klinische diagnose MS**

Het stellen van de diagnose MS is, ook voor een ervaren neuroloog, geen eenvoudige zaak en in die zin een uitdaging. Zoals al genoemd kunnen vele klachten en neurologische symptomen voorkomen in het kader van MS. Het gaat er om de diagnose MS ook bij minder karakteristieke afwijkingen te overwegen. Anderzijds is van belang dat andere oorzaken dan demyelinisatie worden uitgesloten. Zowel voor het eerste als voor het tweede zijn geen precieze criteria voorhanden en dus blijft de klinische inschatting op basis van ervaring van groot belang.

Een aantal neurologische symptomen zoals neuritis optica, internucleaire ophthalmoplegie of partieel myelumsyndroom is meer indicatief voor een demyeliniserend proces. Tegelijk kennen velen de verhalen van patiënten waarbij uiteindelijk de diagnose MS is gesteld, maar

bij wie de eerste uiting van de ziekte weinig specifiek was. Dit leidt echter tot een onnodige vertraging in het stellen van de diagnose.

5 Vanwege de diagnostische complexiteit werden consensusbijeenkomsten van internationale experts georganiseerd. In die bijeenkomsten werden de criteria voor de diagnose MS opgesteld. In 2005 en 2011 werden de revisies van deze zogeheten McDonald-criteria gepubliceerd (Polman 2005; Polman 2011). Hoewel de studie niet voldoet aan de strikte criteria die wij voor de literatuurselectie van deze richtlijn hanteren, zijn het de gangbare diagnostische criteria in binnen- en buitenland. Deze criteria zijn niet boven kritiek verheven en zullen in de toekomst wellicht verder worden aangepast, maar zijn naar het oordeel van de werkgroep de best beschikbare criteria.

10 De pijlers waarop de diagnose rust zijn (1) disseminatie in plaats (minstens twee lokalisaties in het centrale zenuwstelsel (CZS) en (2) disseminatie in tijd (minstens twee exacerbaties of progressie over langere tijd). Daarnaast moeten andere oorzaken uitgesloten zijn. De diagnose MS is in principe een klinische (waarschijnlijkheids)diagnose. Er is geen diagnostische test die volledige zekerheid geeft. Voor het bepalen van de disseminatie in plaats is het van belang de lokalisatie in het zenuwstelsel, en de daarbij behorende klachten en verschijnselen, vast te stellen. Daarnaast kan er gebruik gemaakt worden van MRI onderzoek van het CZS. Voor het bepalen van disseminatie in tijd is het klinisch belang van belang. Daarnaast kan ook hier gebruik gemaakt worden van MRI onderzoek van het CZS, mits aan de gangbare criteria wordt voldaan: toename van het aantal T2 lesies bij vervolg MRI onderzoek of volgens de meest recente criteria de aanwezigheid van zowel niet aankleurende als aankleurende lesies na toediening van gadolineum bij het eerste MRI onderzoek van de hersenen (Polman 2011). Bovendien kan in sommige situaties onderzoek van de liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid, CSF) bijdragen aan het stellen van de diagnose MS, door een bijdrage aan het criterium “disseminatie in plaats”, hoewel dit bij de meest recente McDonald criteria niet meer als een criterium wordt meegenomen. De inhoud van dit traject kan worden gevonden in de meest recente diagnostische criteria (zie appendix). In de gereviseerde McDonald criteria zijn die voor de diagnose van primair progressieve MS opgenomen.

## 2.2 Vroege herkenning door aanvullend onderzoek

### MRI-cerebrum

35 Een systematische review van 29 studies onderzocht de accuratesse van verschillende MRI-criteria bij de vroege diagnostiek van mensen met symptomen verdacht voor MS (CIS) en daarmee de mogelijke invloed van MRI op diagnosestelling en behandelbeleid (Whiting 2006). De studies includeerden 15-1500 patiënten (mediaan 70). De studiekwaliteit werd door de onderzoekers in het algemeen als matig beoordeeld, met name door slechte blinding, gebruik van inadequate referentiemethoden en matige beschikbaarheid van klinische informatie. Een deel van de analyses werd beperkt tot studies die als referentiemethode voor het stellen van de diagnose uitsluitend klinische informatie na follow-up gebruikten. Uit deze analyses kwamen lage negatieve likelihoodratio's (LR) voor de criteria volgens Barkhof, Fazekas, Paty en McDonald 2001, die varieerden van 0,1-0,5. Dit betekent dat een negatief resultaat op de MRI slechts van beperkte waarde is voor het

uitsluiten van het ontwikkelen van MS binnen 3 tot 6 jaar. De waarde van de positieve LR voor de criteria van Barkhof, Fazekas en Paty was kleiner dan 5, waarmee ook de waarde voor het voorspellen van de ontwikkeling van MS binnen 3 tot 6 jaar beperkt is. Voor de criteria van McDonald 2001 was de waarde van de positieve LR beter, t.w. 2,7-8,7.

5 In de review waren twee studies met een follow-up van meer dan 10 jaar opgenomen (Beck 2003, Brex 2002). Op basis van deze 2 studies werden de sensitiviteit en specificiteit van MRI-onderzoek bij de diagnose MS bepaald. Deze varieerden met het aantal laesies dat nodig is voor een positieve diagnose. Bij minder laesies wordt de sensitiviteit hoger maar de specificiteit lager. Zowel op basis van de positieve (2-3,4) als de negatieve (0,1-0,9) LR  
10 concludeerden de auteurs dat MRI een beperkte waarde heeft voor het voorspellen of uitsluiten van de diagnose MS.

#### Aantonen van disseminatie in plaats (DIP) middels MRI onderzoek

15 Voor het aantonen van disseminatie in plaats (DIP) worden in de McDonald criteria van 2005 twee methoden gehanteerd. Het ene criterium vereist volgens de McDonald Criteria versie 2005 het voldoen aan minimaal 3 van de 4 Barkhof criteria (MRI-BC), het andere het hebben van minimaal 2 T2 laesies en de aanwezigheid van oligoclonale IgG banden (OB) in de liquor. Door de Europese MAGNIMS multicenter reserch groep (een studie groep die MRI  
20 onderzoek bij MS bestudeert) is verder onderzoek gedaan naar deze criteria en zijn deze criteria bijgesteld. DIP kan nu worden vastgesteld door  $\geq 1$  T2 lesies in 2 van de 4 volgende gebieden: periventriculair, juxtacorticaal, infratentorieel of ruggemerg (gereviseerde. McDonald criteria 2011). Ten aanzien van aanvullend liquor onderzoek adviseert men verder wetenschappelijk onderzoek en is bij bepalen van DIP in de nieuwste criteria komen te vervallen.

25 In een prospectief cohortonderzoek onder 58 mensen met "clinically isolated syndrome (CIS)" werden de testeigenschappen van beide methoden vergeleken (Villar 2008). Voor het vaststellen van de aanwezigheid van OB werd een recent ontwikkelde methode gebruikt waarbij OB wordt aangetoond door middel van "isoelectric focusing" en immunodetectie met anti-humaan IgG gelabeld met alkalische fosfatase.

30 De studiepopulatie bestond uit mensen in de leeftijd van 14 tot 55 jaar die verwezen werden naar een MS-kliniek. Bij 25 van de 28 mensen die aan de MRI-BC criteria voldeden trad conversie naar MS op gedurende de follow-up periode. Van de 30 mensen die niet aan de criteria voldeden werd bij 9 conversie naar MS vastgesteld. De sensitiviteit was 73,5%, de specificiteit 87,5% en de accuratesse 79,3%. De positief voorspellende waarde (PVW) voor  
35 conversie naar MS over een periode van 6 jaar bedroeg 89,3% en de negatief voorspellende waarde NVW 70%.

Aan het 2<sup>e</sup> criterium (T2 laesies en OB) voldeed 58,6% (n=34). Bij 33 daarvan trad conversie naar MS op. Twee van de 24, die niet aan de criteria voldeden, ontwikkelden MS.

De sensitiviteit van dit criterium was 94,3%, de specificiteit 95,7% en de accuratesse 94,8%.

40 De PVW voor conversie over een periode van 6 jaar bedroeg 97% en NVW 92%. De auteurs concludeerden dat hun resultaten toonden dat de combinatie van MRI en liquoronderzoek de meest accurate manier is om de conversie van CIS in MS te voorspellen.

45 Een zeer recente review (Schäffler 2010) betreft de diagnostische waarde van MRI-scan (met gebruik van de McDonald-criteria) en CSF bij het voorspellen van de ontwikkeling van

MS bij patiënten met CIS. Voor de MRI-scan is de sensitiviteit tussen 35 en 100 en de specificiteit tussen 36% and 92%. De aanwezigheid van oligclonale banden in de CSF had een sensitiviteit van 69-91% en een specificiteit van 59 - 94% en combinatie van MRI en CSF leiden tot een sensitiviteit van 56–100% en een specificiteit van 53–96%. In deze studie werd geconcludeerd dat een combinatie van vereenvoudigde MRI-criteria met CSF-onderzoek de beste benadering zou kunnen zijn bij het vroeg stellen van de diagnose MS.

#### Aantonen van disseminatie in tijd (DIT) middels MRI onderzoek

In de 2005 McDonald criteria werd disseminatie in tijd middels MRI vastgesteld door het aantonen van 1 nieuwe T2 lesie of aankleurende lesie bij een vervolg MRI scan die tenminste 30 dagen na de eerste scan is gemaakt. Bij de meest recente criteria is deze tijdsgrens van tenminste 30 dagen komen te vervallen. Tevens is nu mogelijk bij CIS patiënten DIT aan te tonen door de aanwezigheid van zowel niet aankleurende als aankleurende lesies na toediening van gadolineum bij het eerste MRI onderzoek van de hersenen (Polman 2011). Een vervolg MRI is dan niet noodzakelijk (zie appendix McDonald criteria).

In een retrospectieve studie naar de diagnostische waarde van een enkelvoudige MRI in de eerste drie maanden na het optreden van symptomen bij patiënten met CIS werden de gegevens van 250 patiënten in de leeftijd van 14 tot 50 jaar geanalyseerd (Rovira 2009). Er werden drie sets criteria toegepast, t.w. de sets van Frohman, Swanton en Barkhof-Tintoré. Vergelijking van de toepassing van de drie sets bij vroege (na gemiddeld 32 dagen) dan wel late (na gemiddeld 141 dagen) MRI's leverde een vergelijkbare hoge specificiteit op, echter de sensitiviteit was lager bij de set van Barkhof-Tintoré. In laatstgenoemde set criteria zijn de eisen voor disseminatie in plaats strenger. Een vergelijking van de sets in relatie tot het moment van MRI liet zien dat een hogere sensitiviteit en specificiteit werden bereikt bij patiënten waarbij de MRI was uitgevoerd binnen 30 dagen na ontstaan van de klachten.

In een prospectieve cohortstudie werd het gebruik van een 3.0 Tesla (T) MRI bij het toepassen van de McDonald 2005 criteria en de MRI-criteria van Swanton onderzocht en werd nagegaan of 3.0 T kon leiden tot het eerder stellen van de diagnose MS (Wattjes 2008). In de studie werden 40 patiënten met CIS verdacht voor MS geïncludeerd. Op baseline werden MRI's bij 1.5 T en 3.0 T gemaakt. Zesendertig patiënten kwamen tweemaal voor een follow-up bezoek (na 3-4 maanden en na 6-7 maanden). Bij 15 werd definitief MS vastgesteld: 6 hadden een tweede event, 5 een nieuwe gadolinium-aankleurende laesie na 3-4 maanden, 2 een nieuwe T2-hyperintense laesie na 4 maanden en 2 een nieuwe T2-hyperintense laesie na 6-7 maanden. Het gebruik van 3.0 T leidde ten opzichte van 1.5 T niet tot een eerdere diagnose.

In de studie van Korteweg werd de "interobserver agreement" voor het radiologische deel van de McDonald criteria 2005 nagegaan bij 4 radiologen getraind in toepassing van de criteria en 4 ongetrainde radiologen (Korteweg 2007). De conclusie was dat voor het toepassen van de MRI criteria training noodzakelijk is en dat de criteria mogelijk vereenvoudigd moeten worden.

45

### Spinale MRI

Twee studies onderzochten de toegevoegde waarde van spinale MRI bij de diagnostiek van MS. In een cross-sectionele studie bij 104 mensen met MS volgens de criteria van Poser werd een MRI van de hersenen en het ruggenmerg gemaakt (Bot 2004). De deelnemers aan de studie hadden een gemiddelde leeftijd van 37 jaar en een gemiddelde ziekte duur van 18 maanden. Bij 88 was er sprake van een relapsing-remitting vorm van MS, bij 16 was de MS primair-progressief. Afwijkingen op de MRI van de hersenen werden gevonden bij 98,1% en op de spinale MRI bij 82,7%. De sensitiviteit van het McDonald-criterium “disseminatie in plaats” bedroeg, indien uitsluitend gebaseerd op MRI van de hersenen, 67,3%. Indien een spinale laesie een laesie in de hersenen verving, steeg de sensitiviteit naar 84,6%. In een prospectieve cohortstudie werden 21 mensen met een CIS en 14 met mogelijk vroege MS (MVMS) geïnccludeerd (Jacobi 2008). Allen hadden pathologische hersenscans; spinale laesies werden gevonden bij 67% van de mensen met CIS en 79% van de mensen met MVMS. Na een follow-up van 2 jaar werd bij 13 van 17 mensen met CIS definitief de diagnose MS gesteld (bij 41% op basis van een tweede relaps, bij 59% op basis van MRI-bevindingen). De conclusie van de auteurs van het artikel is dat een gecombineerde MRI van hersenen en ruggenmerg geschikt is als routineonderzoek en bijdraagt aan het vaststellen van klinisch onopgemerkte spinale laesies. Op basis van de uitkomsten van het prospectieve gedeelte van de studie kon geconcludeerd worden dat spinale MRI leidt tot een geringe verbetering van het vaststellen van disseminatie in plaats en geen waarde heeft voor disseminatie in tijd.

### Liquor onderzoek

In veel studies is de diagnostische betekenis van CSF-onderzoek in het kader van MS onderzocht, het meest frequent ten aanzien van het aantonen van een oligoclonaal bandpatroon in het IgG gebied bij de elektroforese. Uit deze studies komt naar voren dat dit fenomeen over het algemeen een vrij goede test is voor de diagnose MS. In hoeverre de diagnostische waarde beïnvloed wordt door de aanwezigheid van MRI afwijkingen is onbekend. Overigens is het zo dat ook bij andere diagnoses oligoclonale banden in de CSF gevonden kunnen worden. De betekenis van een verhoogde IgG index is minder vaak onderzocht en de betekenis is ook minder duidelijk. In de meest recente McDonald criteria is de rol van het CSF onderzoek bij het stellen van de diagnose MS beperkt (zie appendix ). Buiten de indicaties die uit de diagnostische criteria naar voren komen, kan liquor onderzoek worden ingezet om andere ziektebeelden uit te sluiten of minder waarschijnlijk te maken.

In 2005 verscheen een consensusrapport (Freedman 2005) over het toepassen en de waarde van onderzoek van de liquor cerebrospinalis (CSF). Hoewel een dergelijke rapport niet voldoet aan de strikte criteria die wij voor de literatuurselectie van deze richtlijn hanteren heeft dit rapport betekenis voor de klinische diagnostiek van MS. Daarom wordt de publicatie toch gebruikt en vermeld in de conclusies.

In een studie bij 50 mensen met mogelijk MS is de diagnostische waarde bepaald van de analyse van de CSF (Brasher 1998). Op basis van gegevens uit het patiëntendossier en van de MRI-scan hebben neurologen de groep verdeeld in mensen met MS en zonder MS. Vervolgens is gekeken naar de specificiteit en sensitiviteit van de aanwezigheid van

oligoclonale banden (OB) in de CSF en van de IgG index. Voor de aanwezigheid van oligoclonale banden werd een specificiteit van 92% en een sensitiviteit van 75% gevonden. De specificiteit en sensitiviteit van de IgG index waren vergelijkbaar, namelijk respectievelijk 95% en 75%. Geen enkele deelnemer zonder MS had oligoclonale banden of een verhoogde IgG index.

Ook Zipoli (2009) heeft de diagnostische accuratesse van OB onderzocht en de meerwaarde daarvan bij de vroege diagnostiek van MS. Bij mensen met mogelijk MS, gedefinieerd als mensen met een eerste acuut incident in het CZS zonder een voorgeschiedenis wijzend op een demyeliniserende aandoening en een follow-up periode van minimaal een jaar werden de diagnostische accuratesse van de McDonald-criteria, OB en 2 definities voor disseminatie in plaats namelijk gebaseerd op alleen MRI-scan, of gebaseerd op MRI-scan plus aanwezigheid van OB onderzocht. In totaal werden 118 deelnemers met mogelijk MS geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 36,2 jaar (+/- 23,6 jaar) en een man:vrouw verhouding van 2:3. Van de 118 patiënten bleek uiteindelijk dat 28 geen MS hadden. Hiervan voldeed 43% aan de MRI criteria voor disseminatie in plaats, maar geen enkele deelnemer had OB. Van de overige 90 mensen die wel MS bleken te hebben voldeed 64% aan de MRI-criteria voor disseminatie in plaats, 63% aan MRI-criteria plus OB, en 80% had OB.

Een diagnose door middel van de McDonald-criteria in het totale cohort gaf hoge waarden: accuratesse 73%, sensitiviteit 62%, specificiteit 81%, positief voorspellende waarde (PVW) 70% en negatief voorspellende waarde (NVW) 74%. Daarnaast bleek dat de aanwezigheid van OB (70%) meer accuraat is om de diagnose MS te stellen dan MRI-criteria voor disseminatie in plaats (58%). Ook de sensitiviteit (78% vs 70%), specificiteit (65% vs 48%), PVW (60% vs 50%) en NVW (80% vs 69%) scoren hoger in vergelijking met de MRI-criteria. Na de follow-up periode werd voor criteria van MRI en OB samen ook een hogere specificiteit (72%) en accuratesse (73%) gevonden vergeleken met alleen MRI-criteria (resp. 50% en 60%). De auteurs concludeerden dat het aantonen van OB de diagnostische accuratesse bij het voorspellen van de ontwikkeling van MS bij CIS patiënten kan verbeteren door het verhogen van de specificiteit en de negatief voorspellende waarde.

#### Klinisch neurofysiologisch onderzoek

Klinisch neurofysiologisch onderzoek in de vorm van zogenaamde 'evoked potentials' (EP's) kan wijzen op demyeliniserende afwijkingen in het onderzochte baansysteem door het aantonen van verlengde latenties van de respons bij relatief intacte vorm en goede reproduceerbaarheid. Een aantal studies heeft de verschillende EP's geëvalueerd. Over het algemeen wezen deze studies uit dat de diagnostische waarde van EP's voor MS beperkt is. Van de verschillende EP's bleek de visuele (VEP) het meest accuraat te zijn. De VEP is dan ook de enige EP die opgenomen is in de diagnostische criteria (appendix ). In sommige gevallen, vooral bij een beperkt aantal afwijkingen op de MRI scan, kan de VEP bijdragen aan het aantonen van disseminatie in plaats en als zodanig tot de diagnose MS.

### 2.3 Optical Coherence Tomography (OCT)

5 In een prospectief cohortonderzoek werd de diagnostische accuratesse bepaald van retina  
afwijkingen voor het aantonen van ziekteactiviteit bij mensen met MS (Sepulcre 2007).  
Hierbij is met name gekeken naar de associatie tussen de dikte van de retinale  
zenuwvezellaag (retinal nerve fiber layer; RNFL) en de ziekteactiviteit gemeten door Optical  
Coherence Tomography (OCT). De populatie bestond uit 61 mensen met MS en 29  
10 controles gematched voor geslacht en leeftijd. Ongeveer twee keer zoveel vrouwen als  
mannen waren geïnccludeerd. De interventiegroep bestond uit 22 mensen met CIS, 28  
mensen met RRMS, 6 PPMS en 5 SPMS. Gedurende de studie kregen 12 personen uit de  
CIS-groep de diagnose RRMS en 5 uit de RRMS groep de diagnose SPMS. De resultaten  
15 uit deze studie lieten zien dat de retinale zenuwvezellaag significant dunner is bij mensen  
met MS in vergelijking met de controlegroep ( $p=0,004$ ). Bij de mensen met RRMS was de  
gemiddelde en kwadrant RNFL dunner in vergelijking met een controlegroep ( $p<0,001$ ) en  
bij de mensen met CIS, SPMS en PPMS de temporale kwadrant RNFL dikte ( $p<0,05$ ).  
Daarenboven werd er een significant verband gevonden tussen RNFL dikte en mate van  
beperking en ziekteduur. De correlaties tussen de atrofie enerzijds en mate van invaliditeit  
20 en langere ziekteduur anderzijds zijn respectievelijk:  $r=-0,348$  ( $p=0,001$ ) en  $r=-0,301$   
( $p=0,003$ ). Verder toont deze studie aan dat hoe actiever het beloop van MS, hoe dunner de  
temporale kwadrant RNFL vergeleken met stabiele patiënten. Tot slot blijkt meting van de  
RNFL dikte een hoge specificiteit ( $>82\%$ ) te hebben, maar een lage sensitiviteit ( $<39\%$ ).  
Naast de RNFL dikte werd in deze studie ook gekeken naar de aanwezigheid van retinale  
periphlebitis (RP). RP was aanwezig bij 10 van de 61 mensen met MS en bleek een  
25 risicofactor voor relapsen in de komende twee jaar ( $OR=1,52$ ;  $p=0,02$ ). De accuratesse  
hiervan is 71%.

### 2.4 Diagnostiek bij primair progressieve MS

30 In twee studies werden aspecten van diagnostiek bij patiënten met primair progressieve MS  
onderzocht. In een retrospectieve studie bij 261 mensen met PPMS werd de sensitiviteit  
bepaald van verschillende sets met diagnostische criteria (De Seze 2007). De herziene  
criteria van McDonald (Polman 2005) waren sensitiever (74,3% wel en 25,7% geen PPMS)  
dan de originele McDonald criteria (69% wel en 31% geen PPMS), maar duidelijk minder  
35 sensitief dan de criteria van Thompson (64,4% definitieve MS, bij 32,2% waarschijnlijke MS  
en bij 3,4% mogelijk MS).

In een studie in een cohort van 145 mensen met PPMS dat meer dan 5 jaar gevolgd werd  
en in een cohort van 55 mensen met PPMS dat minder dan 5 jaar gevolgd werd, werd  
40 nagegaan of er een bruikbaar algoritme bestaat dat toepasbaar is voor het aantonen van  
disseminatie in plaats (DIS) bij alle vormen van MS (Montalban 2009). Hiertoe werden 7 sets  
met criteria voor DIS toegepast, waarvan een aantal ontwikkeld voor toepassing bij RRMS  
en een aantal voor toepassing bij PPMS. De sets die getest werden, waren de Tintoré-  
gemodificeerde Barkhof criteria, DIS-criteria vlg. Swanton, McDonald DIS-OB (oligoclonale  
45 banden en 2 spinale of cerebrale laesies op MRI), combinatie van criterium 1 en 3,

- combinatie van criterium 2 en 3, PPMS DIS criteria volgens Thompson en PPMS DIS criteria volgens Thompson en gemodificeerd door Polman. Criteria voor DIS die uitsluitend gebaseerd waren op uitkomsten van MRI voldeden minder dan criteria waarin ook de resultaten van liquoronderzoek waren opgenomen. Er werden geen grote verschillen gevonden tussen de verschillende sets. De auteurs concluderen op basis hiervan dat het mogelijk moet zijn 1 set criteria voor DIS te ontwikkelen die zowel bij RRMS als bij PPMS toegepast kan worden. De McDonald criteria voor PP-MS zijn opgenomen in appendix 2.

### Conclusies

<p>5</p> <p>10</p> <p><b>Niveau 3</b></p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat het stellen van de diagnose MS door middel van de McDonald criteria uit 2005 een specificiteit heeft van 81%, een sensitiviteit van 62% en een accuratesse van 73%.</p> <p><i>C Zipoli 2009</i></p>
<p><b>Niveau 3</b></p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat gebruik van spinale MRI naast MRI van de hersenen tot een verbetering van het vaststellen van disseminatie in plaats kan leiden.</p> <p><i>C Jacobi 2008, Bot 2004</i></p>
<p><b>Niveau 3</b></p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van oligoclonale banden in de liquor cerebrospinalis (CSF) en een verhoogde IgG index een specificiteit van 92, respectievelijk 95% heeft en beiden een sensitiviteit van 75% voor het aantonen van MS.</p> <p><i>C Brasher 1998</i></p>
<p><b>Niveau 3</b></p>	<p>Het is aannemelijk dat onderzoek van de CSF bij de verdenking op MS nuttig is voor het uitsluiten of aantonen van andere neurologische aandoeningen.</p> <p><i>C Freedman 2005</i></p>
<p><b>Niveau 3</b></p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van oligoclonale banden in de CSF de diagnostische accuratesse om bij mensen met CIS de diagnose MS te stellen verhoogt.</p> <p><i>C Zipoli 2009, Villar 2008</i></p>



<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat bij het stellen van de diagnose MS door middel van de McDonald criteria, disseminatie in plaats meer accuraat kan worden vastgesteld door gebruik van MRI-criteria en het bepalen van oligoclonale banden in de CSF, dan door gebruik van MRI-criteria alleen.  <i>C Zipoli 2009</i>
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat atrofie van de retinale zenuwvezellaag geassocieerd is met de ziekteactiviteit van MS, de mate van beperkingen en de ziekteduur.  <i>B Sepulcre 2007</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat een MRI die gemaakt wordt binnen de eerste 30 dagen na het ontstaan van de klachten bij mensen met een klinisch geïsoleerd syndroom een hogere sensitiviteit en specificiteit heeft dan een MRI die meer dan 30 dagen na het ontstaan van de klachten wordt gemaakt.  <i>B Rovira 2009</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van een MRI met 3.0 Tesla niet leidt tot het eerder stellen van de diagnose MS in vergelijking tot een MRI met 1.5 Tesla.  <i>B Wattjes 2008</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat training in de toepassing van het radiologische deel van de diagnostische criteria noodzakelijk is om interobserver bias te beperken.  <i>B Korteweg 2007</i>
-----------------	--

5

<b>Niveau 2</b>	Er zijn aanwijzingen dat de sets met diagnostische criteria die worden gebruikt bij de diagnostiek van relapsing-remitting MS ook kunnen worden toegepast bij de diagnostiek van primair progressieve MS.  <i>B Montalban 2009</i> <i>C De Seze 2007</i>
-----------------	---

### Overige overwegingen

10 Bij slechts één episode van klachten of verschijnselen suspect voor MS wordt gesproken van een 'clinically isolated syndrome' (CIS). Volgens de McDonald-criteria mag men na twee objectiveerbare (klinische) aanvallen spreken van multiple sclerose. De werkgroep is echter van mening dat ook in die gevallen waarbij op klinische gronden voldaan wordt aan de criteria voor disseminatie in tijd en plaats, een MRI scan van het CZS gemaakt moet worden,

5 hetgeen ook in het meest recente verslag van de diagnostische criteria wordt vermeld (Polman 2011). Het doel hiervan is tweeledig. Enerzijds wordt er gezocht naar laesies in het CZS die de diagnose MS ondersteunen, en een indicatie kunnen geven van de activiteit van de ziekte. Anderzijds kan met dit onderzoek twijfel over een andere oorzaak van de symptomen weggenomen worden.

10 Indien bij iemand met één episode van klachten of verschijnselen de verdenking op MS is gerezen, is het de vraag of alles in het werk gesteld moet worden om dit vermoeden te bevestigen of te ontkrachten. Aangezien er therapeutisch mogelijkheden bestaan bij een CIS is het naar de mening van de werkgroep raadzaam om verdere diagnostiek te doen. Bovendien geven patiënten met MS aan dat zij graag willen weten wanneer er sprake is van MS. Vroeger is dan beter dan later (Heesen 2003). Vanzelfsprekend zijn er omstandigheden denkbaar waarin andere keuzes gemaakt worden, maar de werkgroep is van mening dat als regel de mogelijkheid van de diagnose MS met de patiënt besproken moet worden en dat 15 vervolgens in overleg een diagnostisch traject ingeslagen kan worden. De consensusgroep die de meest recente McDonald criteria hebben vastgesteld benadrukken dat deze diagnostische criteria gelden voor de patiënten met typische symptomen die aan demyelinisatie van het centrale zenuwstelsel doen denken (Polman 2011). Omdat nagenoeg elk neurologisch symptoom in het kader van MS kan optreden is het van praktisch nut om 20 een opsomming van verschijnselen te geven die de diagnose MS minder waarschijnlijk maken. Ondanks het feit dat de werkgroep zich realiseert dat een dergelijke lijst zowel onvolledig als weinig specifiek is, is hiervoor toch gekozen.

Verschijnselen die de diagnose MS minder waarschijnlijk maken:

- 25 • Geen objectieve neurologische afwijkingen
- Geen objectieve aanwijzingen voor disseminatie in tijd of plaats
- MRI niet passend bij MS
- Sterk progressieve ziekte bij iemand onder de 35 jaar
- Geen betrokkenheid van de ogen
- 30 • Afwezigheid van afwijkingen in de CSF
- Gewrichts- of huidklachten
- Aanvang voor 10e of na 50e levensjaar
- Familiaire belasting
- Acute hemiparese
- 35 • Perifere neuropathie
- Hemianopsie
- Prominente vroege dementie, epilepsie
- Afasie, fasciculaties of extrapyramidale verschijnselen
- Afwezigheid van gevoelsstoornissen
- 40 • Verlaagd bewustzijn
- Uveitis als vroeg verschijnsel
- Pleiocytose van de CSF boven de 150/3 cellen

MRI-afwijkingen bij aangetoonde witte stoflaesies die een alternatieve diagnose suggereren:

- Voornamelijk subcorticale afwijkingen, zonder periventriculaire afwijkingen (cave SLE)
- 5 • Meningeale aankleuring, met name basaal (Cave sarcoidose)
- Witte stoflaesies zonder afwijkingen van het myelum
- Myelum lesies over meer dan 1 a 2 segmenten (cave neuromyelitis optica)
- Witte stoflaesies zonder afwijkingen in het corpus callosum
- Gadolinium aankleuring van (vrijwel) alle lesies die op T2 gewogen opnamen worden
- 10 gezien (cave ADEM)
- Symmetrische witte stof afwijkingen (Dysmyeliniserende ziekten o.a. ALD, MLD)
- Grote focale lesies (M. Schilder, PML)
- Lesies die arteriële trajecten volgen (MELAS, stroke)

### 15 Beleid bij uitsluiten diagnose MS

Als eenmaal MS is overwogen en er bij aanvullend onderzoek geen andere diagnose wordt gesteld is het lastig om de diagnose met zekerheid te verwerpen. Bij de McDonald-criteria worden drie categorieën onderscheiden: 'MS', 'mogelijke MS' (afwijkingen passend bij MS, maar niet voldoende aan de criteria) en 'geen MS'. Het verwerpen van de diagnose MS blijft

20 sterk afhankelijk van de interpretatie van klinische verschijnselen en zal daardoor een subjectief element in zich hebben. Het ontbreken van objectieve klinische verschijnselen samen met het ontbreken van afwijkingen passend bij MS bij herhaald aanvullend onderzoek (MRI, liquor-onderzoek en VEP) sluit vrijwel zeker de diagnose MS uit.

### 25 **Aanbevelingen**

1. Het is aan te bevelen voor het stellen van de diagnose MS de gereviseerde McDonald van 2010 te hanteren.
2. Wanneer op louter klinische gronden voldaan wordt aan de criteria voor disseminatie in tijd en plaats, wordt aanbevolen een MRI scan van het CZS te maken om een indicatie van de ziekte-activiteit te krijgen en om andere aandoeningen zo mogelijk uit te sluiten.
3. Bij CIS is het aan te bevelen de mogelijkheid van de diagnose MS met de patiënt te bespreken.
4. Aangezien er therapeutisch mogelijkheden bestaan bij een CIS is het naar de mening van de werkgroep aan te bevelen om verdere diagnostiek te doen.
5. Hoewel liquordiagnostiek niet altijd noodzakelijk is voor de diagnose MS, is dit onderzoek wel van nut bij twijfel aan de diagnose CIS of MS ter bevestiging ervan.
6. Het wordt aanbevolen alleen liquor-onderzoek in het kader van de CIS en MS.
7. De diagnose MS is vrijwel zeker uitgesloten bij het ontbreken van objectieve klinische verschijnselen in combinatie met het ontbreken van afwijkingen passend bij MS bij herhaald aanvullend onderzoek (MRI, liquor-onderzoek en VEP).

## Literatuur

1. Barkhof F, Filippi M, Van Waesberghe JH, Campi A, Miller DH, Ader HJ. Interobserver agreement for diagnostic MRI criteria in suspected multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1999;41[5]: 347-350.
2. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol.* 2003 Jul;121(7):944-9.
3. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Nijeholt GJ, de G, V, Bergers E, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004;62[2]: 226-233.
4. Brasher GW, Follender AB, Spiekerman AM. The clinical value of commonly used spinal fluid diagnostic studies in the evaluation of patients with suspected multiple sclerosis. *American Journal of Managed Care* 1998;4[8]: 1119-1121.
5. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2002 Jan 17;346(3):158-64.
6. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, Ohman S, Racke MK, Sharief M, Sindic CJ, Sellebjerg F, Tourtellotte WW. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol.* 2005; 62 (6) :865-870.
7. Heesen C et al: Delivering the diagnosis of MS - results of a survey among patients and neurologists. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 363-8.
8. Jacobi C, Hahnel S, Martinez-Torres F, Rieger S, Juttler E, Heiland S, et al. Prospective combined brain and spinal cord MRI in clinically isolated syndromes and possible early multiple sclerosis: impact on dissemination in space and time. *Eur J Neurol* 2008;15[12]: 1359-1364.
9. Korteweg T, Uitdehaag BM, Knol DL, Smithuis RH, Algra PR, de VC, et al. Interobserver agreement on the radiological criteria of the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *European Radiology* 2007;17[1]: 67-71.
10. Levin N, Mor M, Ben-Hur T. Patterns of misdiagnosis of multiple sclerosis. *IMAJ* 2003;5: 489-490.
11. McAlpine et al. Multiple sclerosis. A reappraisal 2 nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1972.
12. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland, HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121-7.
13. Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, Khaleeli Z, Tellez N, Vellinga MM, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Mult Scler* 2009;15[12]: 1459-1465.
14. Paty DW, Poser C. The diagnosis of multiple sclerosis. New York: Thieme- Stratton, 1984.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366
16. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13: 227-31.
17. Rovira A, Swanton J, Tintore M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2009;66[5]: 587-592.

18. Schäffler N, Köpke S, Winkler L, Schippling S, Inglese M, Fischer K, Heesen C. Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis - a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2010 Nov 11. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01454.x. [Epub ahead of print]
- 5 19. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007;68[18]: 1488-1494.
20. De Seze J, Debouverie M, Waucquier N, Steinmetz G, Pittion S, Zephir H, et al. Primary progressive multiple sclerosis: a comparative study of the diagnostic criteria. *Mult Scler* 2007;13[5], 622-625.
- 10 21. Tintoré M et al, 2008. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008;70:1079-83.
22. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):831-5.
- 15 23. Villar LM, García-Barragán N, Sádaba MC, Espiño M, Gómez-Rial J, Martínez-San Millán J, González-Porqué P, Álvarez-Cermeño JC. Accuracy of CSF and MRI criteria for dissemination in space in the diagnosis of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 266 (2008) 34–37.
- 20 24. Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, Hojati F, Simon B, Schmidt S, et al. Does high field MRI allow an earlier diagnosis of multiple sclerosis? *Journal of Neurology* 2008;255[8]: 1159-1163.
- 25 25. Whiting P, Harbord R, Main C, Deeks JJ, Filippini G, Egger M, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. *BMJ* 2006;332[7546]: 875-884.
26. Zipoli V, Hakiki B, Portaccio E, Lolli F, Siracusa G, Giannini M, et al. The contribution of cerebrospinal fluid oligoclonal bands to the early diagnosis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2009;15[4]: 472-478.

## Appendix 1 The 2010 Revisions to the McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
2 or more attacks <sup>a</sup> ; objective clinical evidence of 2 or more lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack <sup>b</sup>	None <sup>c</sup>
Two or more attacks <sup>a</sup> ; objective clinical evidence of one lesion	Dissemination in space, demonstrated by: One or more T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) <sup>d</sup> ; or Await a further clinical attack <sup>a</sup> implicating a different CNS site
One attack <sup>a</sup> ; objective clinical evidence of two or more lesions	Dissemination in time, demonstrated by:  For DIS: One or more T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) <sup>d</sup> ; or Await a second clinical attack <sup>a</sup> implicating a different CNS site; and  For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack <sup>a</sup>
One attack <sup>a</sup> ; objective clinical evidence of one lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by:  For DIS: One or more T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) <sup>d</sup> ; or Await a second clinical attack <sup>a</sup> implicating a different CNS site; and  For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack <sup>a</sup>
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria <sup>d</sup> : 1. Evidence for DIS in the brain based on 1 or more T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions; 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on two or more T2 lesions in the cord; 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index).

- 5 If the Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is “MS”; if suspicious, but the Criteria are not completely met, the diagnosis is “possible MS”; if another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, then the diagnosis is “not MS.”

<sup>a</sup> An attack (relapse; exacerbation) is defined as patient-reported or objectively observed events typical of an acute inflammatory demyelinating event in the CNS, current or historical, with duration of at least 24 hours, in the absence of fever or infection. It should be documented by contemporaneous neurological examination, but some historical events with symptoms and evolution characteristic for MS, but for which no objective neurological findings are documented, can provide reasonable evidence of a prior demyelinating event. Reports of paroxysmal symptoms (historical or current) should, however, consist of multiple episodes occurring over not less than 24 hours. Before a definite diagnosis of MS can be made, at least 1 attack must be corroborated by findings on neurological examination, visual evoked potential response in patients reporting prior visual disturbance, or MRI consistent with demyelination in the area of the CNS implicated in the historical report of neurological symptoms.

<sup>b</sup> Clinical diagnosis based on objective clinical findings for 2 attacks is most secure. Reasonable historical evidence for 1 past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristics for a prior inflammatory demyelinating event; at least 1 attack, however, must be supported by objective findings.

<sup>c</sup> No additional tests are required. However, it is desirable that any diagnosis of MS be made with access to imaging based on these Criteria. If imaging or other tests (for instance, CSF) are undertaken and are negative, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS, and alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical presentation, and objective evidence must be present to support a diagnosis of MS.

<sup>d</sup> Gadolinium-enhancing lesions are not required; symptomatic lesions are excluded from consideration in subjects with brainstem or spinal cord syndromes.

MS = multiple sclerosis; CNS = central nervous system; MRI = magnetic resonance imaging; DIS = dissemination in space; DIT = dissemination in time; PPMS = primary progressive multiple sclerosis CSF = cerebrospinal fluid; IgG = immunoglobulin G.

## Appendix 2 The 2010 Revisions to the McDonald Diagnostic Criteria for PPMS

PPMS May Be Diagnosed in Subjects With:

1. One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined)

2. Plus 2 of the 3 following criteria<sup>a</sup>:

A. Evidence for DIS in the brain based on one or more T2<sup>b</sup> lesions in at least 1 area characteristic for MS (periventricular, juxtacortical, or infratentorial)

B. Evidence for DIS in the spinal cord based on two or more T2<sup>b</sup> lesions in the cord

C. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

<sup>a</sup> If a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, all symptomatic lesions are excluded from the Criteria.

<sup>b</sup> Gadolinium enhancement of lesions is not required. MS = multiple sclerosis; PPMS = primary progressive MS; DIS = lesion dissemination in space; CSF = cerebrospinal fluid; IgG = immunoglobulin G.

## HOOFDSTUK 3: DE IMMUNOMODULERENDE EN IMMUNOSUPPRESSIEVE BEHANDELING

5

### 3.1 Inleiding

Genezing van MS is tot op heden niet mogelijk, zodat de medicamenteuze behandeling nog beperkt is tot vermindering van de relapsfrequentie, vertraging van de ziekteprogressie bij RRMS, SPMS en PPMS, versnelling van het herstel van relapsen en symptoombehandeling.

De uitgangsvragen, die bij het opstellen van de richtlijn werden geformuleerd, waren: Welke mensen en patiënten met MS komen in aanmerking voor immunomodulerende therapie? Wat zijn de kenmerken van deze patiënten voor een indicatie voor behandeling?

15

In dit hoofdstuk wordt de medicatie behandeld die gericht is op afname van de relapsfrequentie en progressie. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen middelen die de immuunrespons moduleren en middelen die een suppressief effect hebben op het immuunsysteem. Bovendien wordt de behandeling van relapsen met corticosteroiden besproken.

20

### 3.2 Immunomodulerende therapie

#### Interferon-beta (IFNB)

25

##### *Effectiviteit bij RR-MS*

Een Cochrane review uit 2001 (met een literatuur update tot april 2007) (Rice 2001) includeerde 8 trials bij mensen met relapsing-remitting MS (RRMS) (n=1301), die in de 2 tot 3 jaar voorafgaande aan de studie ten minste 2 exacerbaties (in 1 studie 1 exacerbatie) hadden gehad. In 6 trials werd IFNB-1a hetzij intramusculair, hetzij subcutaan en IFNB-1b subcutaan toegediend. Twee trials met interferon alfa (IFNA) werden opgenomen in deze Cochrane studie, hoewel dit middel niet in gebruik is bij de behandeling van MS. Alle trials waren placebo-gecontroleerd. Als primaire uitkomstmaat werd genomen: het aantal patiënten bij wie een exacerbatie optrad tijdens de geplande behandelperiode (die varieerde van 6 maanden tot 3 jaar). Het relatieve risico (RR) op het optreden van een exacerbatie in het eerste jaar voor de IFN groep (2 trials met IFNA, 3 met IFNB) ten opzichte van de placebogroep bedroeg 0,73 (95% betrouwbaarheidsinterval (95%BI) 0,55 – 0,97; p=0,03). De RR voor het optreden van exacerbaties in de eerste twee jaar bedroeg 0,80 (95% BI 0,73-0,88; p<0,001) in het voordeel van de IFNB groep. Ook was er een reductie in het optreden van ziekte progressie, gemeten met behulp van de EDSS, gedurende de eerste twee jaar van het gebruik (RR 0,69; 95%BI: 0,55 – 0,87; p=0,002).

35

40

##### *Bijwerkingen*

Milde tot matig ernstige bijwerkingen in de vorm van griepachtige verschijnselen, lokale roodheid op de plaats van de injecties (subcutaan) zijn beschreven, evenals effecten op het

45



aantal witte bloedcellen en de leverenzymen. De impact van de bijwerkingen op de kwaliteit van leven werd in geen van de genoemde publicaties beschreven.

5 In een overzichtartikel concludeerde Freedman (2009) dat het bepalen van de optimale  
dosis van IFNB bij de behandeling van RRMS door de verschillende doseringen,  
toedieningswijzen en frequentie van toediening werd bemoeilijkt. Er is geen overtuigend  
wetenschappelijk bewijs dat frequent en hooggedoseerde toedieningen op de lange termijn  
betere effecten heeft dan laag gedoseerde of laag frequente toediening. Ook de in het artikel  
10 besproken vergelijkende studies van IFNB=1a subcutaan 3 maal per week en IFNB-1a  
intramusculair een maal per week die suggereren dat hooggedoseerde en frequent  
toegediende interferon effectiever is, hebben beperkingen door de opzet van deze studies.

#### *Effectiviteit bij PP-MS*

15 Het effect van IFNB bij mensen met primair progressieve MS (PPMS) werd samengevat in  
een Cochrane review uit 2009 (Rojas 2009). Er werden 2 RCT's gevonden. In de ene trial  
(n=50) met een studieperiode van 24 maanden werden 3 interventiegroepen opgenomen:  
IFNB-1a 30 µg, 60µg en placebo (1x/week intramusculair). In de andere trial (n=73) werden  
de deelnemers gerandomiseerd naar 8 MIU IFNB-1b of placebo, om de dag subcutaan  
gedurende 2 jaar (Montalban 2004). Deze studie had een gemengde studiegroep: 49  
20 mensen met PPMS en 24 met "transitionele" MS. De laatste groep was gelijk verdeeld over  
de studiegroepen. Echter niet alle analyses werden apart voor de patiëntengroepen  
uitgevoerd.

Voor de primaire uitkomstmaat, de proportie patiënten met progressie van de ziekte, werd  
geen significant verschil gevonden: RR 0,89 (95% BI 0,55-1,43; p=0,32). Er werd geen  
25 significant effect gevonden van IFNB op het aantal actieve laesies en het aantal mensen met  
actieve laesies op de MRI-scan na 1 jaar, maar wel na 2 jaar. Deze gegevens waren echter  
alleen gebaseerd op de uitkomsten in de trial van Montalban. Er was geen verschil in  
ernstige bijwerkingen tussen de IFNB groep en de placebogroep. Wel kwamen in de IFNB  
groep significant vaker griepachtige verschijnselen, lokale roodheid op de plaats van de  
30 injecties en leukopenie voor.

#### *Effectiviteit bij CIS*

De immunomodulerende behandeling van RRMS met IFNB is matig effectief. Daarom is  
onderzoek verricht naar de vraag of vroege behandeling bij het optreden van de eerste  
35 symptomen die suggestief zijn voor een demyeliniserende aandoening (Clinically Isolated  
syndrome, CIS) effectief is. Er werd onderzocht of de conversie van CIS naar MS kan  
worden voorkomen of uitgesteld. De meta-analyse van 3 trials met 639 met IFNB  
behandelde en 521 placebo patiënten toonde aan dat de groep CIS patiënten die  
converteerde naar MS na een jaar significant lager was bij IFNB behandeling (OR: 0.53;  
40 95% CI 0.40-0.71; p< 0.0001). Dit was ook het geval na twee jaar (OR: 0.52; 95% CI 0.38-  
0.70; p<0.0001) (Clerico 2009).

#### *Glatirameer-acetaat*

45 Een systematische review uit 2004 (Munari 2004) bevat 3 RCT's waarin glatirameer-acetaat  
werd vergeleken met placebo bij RRMS patiënten en 1 RCT bij chronisch progressieve MS

(CPMS). Twee studies (Bornstein 1987, Johnson 1995) includeerden respectievelijk 50 en 251 patiënten die in de afgelopen 2 jaar ten minste 2 exacerbaties hadden gehad en de andere studie (Comi 2001) includeerde 239 patiënten met 1 exacerbatie in de voorafgaande 2 jaar én aankleuring op een MRI scan van de hersenen bij aanvang van de studie. De duur van de follow-up varieerde van 9 tot 35 maanden. Het totaal aantal patiënten in de vier studies bedroeg 646.

In de grootste studie met de langste follow-up (Johnson 1995) werd het effect op exacerbaties uitgedrukt als verandering in het gemiddeld aantal exacerbaties, hetgeen potentieel een overschatting van het effect is. In de review (Munari 2004) werd als primaire uitkomstmaat ten aanzien van exacerbaties gekozen voor de proportie patiënten die exacerbatievrij waren tijdens de duur van de follow-up. Dit leidt potentieel tot een onderschatting van het effect. Voor de primaire uitkomstmaat (exacerbatievrij gedurende follow-up; onderzocht in 2 studies) werd na 1 jaar een significant effect gevonden (RR 0,77; 95%BI: 0,61 – 0,99). Het effect na 2 jaar was niet significant (RR 0,87; 95%BI: 0,74 – 1,02; gebaseerd op 2 studies). Het effect op het gemiddeld aantal exacerbaties over 1 én 2 jaar was wel significant in het voordeel van glatirameer-acetaat. Een separaat gepubliceerde meta-analyse van de 3 RCT's (Martinelli Boneschi 2003) waarin gebruik gemaakt wordt van de individuele patiëntengegevens laat ook een significant effect zien op exacerbatiefrequentie, maar geeft geen analyse van de proportie patiënten zonder exacerbaties over 1 of 2 jaar. Er was geen reductie in het optreden van progressie, gemeten met behulp van de EDSS, gedurende de eerste twee jaar van het gebruik (RR 0,69; 95%BI: 0,33 – 1,46). Een effect op langere termijn kon niet bepaald worden, omdat de duur van de studies daarvoor niet toereikend was.

Een RCT is verricht naar de behandeling van CIS met glatirameer-acetaat (GA). 243 patiënten werden behandeld met 20 mg GA per dag; 238 patiënten kregen placebo behandeling. Het primaire eindpunt was het optreden van een tweede klinische demyeliniserende gebeurtenis. GA reduceerde het risico op MS met 45% in vergelijking met placebo (OR 0.55; 95% CI 0.40-0.77; p= 0.0005). Van de placebo patiënten converteerde 25% naar MS in 336 dagen; bij de GA patiënten duurde dit 722 dagen (Comi 2009).

#### *Bijwerkingen*

Milde bijwerkingen op de plaats van de injecties werden beschreven. Er waren geen ernstige bijwerkingen die met zekerheid aan glatirameer-acetaat toe te schrijven waren. Een opvallende bijwerking is het onvoorspelbaar optreden van een kortdurende periode van pijn op de borst, angst, zweten, hartkloppingen en 'flushes'. Deze aanval treedt kort na de injectie op en kan 30 minuten duren.

#### *Vergelijkende studie met INFB*

In een 2 jaar durende enkelblinde trial werden 75 mensen met MS (79% RRMS en 21% klinisch geïsoleerde syndromen) gerandomiseerd naar 250 µg IFNB-1b om de dag of glatirameer-acetaat 20 mg per dag (Cadavid 2009). De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie was 36 jaar en 69% was vrouw. Er werd geen verschil gevonden tussen beide groepen voor het primaire eindpunt, het aantal gecombineerde actieve laesies in het 1e jaar. Ook de secundaire uitkomstmaten (aantal nieuwe laesies en aantal relapsen gedurende 2 jaar) bleken niet significant te verschillen tussen beide groepen.

Een andere trial vergeleek in een gerandomiseerde prospectieve multicenter trial 2444 mensen met RR-MS de effectiviteit op relaps risico (nieuwe of terugkerende neurologische symptomen binnen 30 dagen), EDSS-progressie en MRI-evaluatie van 1 en 2 doses IFNB-1b (250 µg versus 500 µg) om de dag versus elke dag 20 mg glatirameer-acetaat, subcutaan gegeven. Geen significante verschillen (metingen elk kwartaal gedurende 2 en 3,5 jaar) werden gevonden, en de bijwerkingen waren verschillend maar niet ernstiger voor de ene of de andere interventie (O'Connor 2009). De effectiviteit van IFNB-1b (hoge of lagere dosering) is hetzelfde als van glatirameer-acetaat.

De Regard-studie (Mikol 2008) testte in een gerandomiseerde, multicenter open-label studie de effectiviteit (de tijd van tot de eerset relapse) van 96 weken 3 maal per week 44 mg IFNB-1a versus elke dag 20 mg glatirameer-acetaat bij 764 mensen met RRMS. Ook hier werden geen significante verschillen gevonden.

### Natalizumab

#### *Effectiviteit*

Het effect van natalizumab is bestudeerd bij twee grote, gerandomiseerde gecontroleerde studies, de AFFIRM en SENTINEL studie (Polman 2006, Rudick 2006). Een internationale multicenter trial met 99 participerende centra includeerde 942 RRMS patiënten met een gemiddelde EDSS van 2,3 (Polman et al 2006). In de 116 weken durende trial werd natalizumab in een dosering van 300 mg 1x/4 weken intraveneus toegediend vergeleken met placebo (ratio 2:1). De primaire uitkomsten waren relapse rate na 1 jaar en de cumulatieve kans op progressie van de ziekte op basis van de EDSS score 2 jaar na aanvang van de therapie. Progressie werd gedefinieerd als een toename van 1 of meer bij een EDSS score van 1 of meer of een toename van 1.5 of meer bij EDSS van 0 bij aanvang van de studie. Secundaire uitkomstmaten waren MRI data, die indicatief zijn voor actieve ziekte of progressie van de ziekte bij 1 en 2 jaar.

De gemiddelde leeftijd bedroeg 36 jaar met een gemiddelde ziekteduur van 5 jaar. Gemiddeld waren er 1.52 relapsen per jaar voor aanvang van de studie. Na 2 jaar was er progressie van de ziekte opgetreden bij 17% van de met natalizumab behandelde groep in vergelijking met 29% bij de placebo behandelde groep ( $p < 0.001$ ). Relatief risico reductie bedroeg dus 42%. Ook het effect op de relapse rate was significant. De gemiddelde jaarlijkse relapse rate was gedaald van 1.52 naar 0.26 relapsen na 1 jaar in de natalizumab groep in vergelijking met 1.5 naar 0.81 na 1 jaar in de placebo behandelde groep, een relatief risico reductie van 68%. Dit effect bleef ook het 2de jaar bestaan. Ten aanzien van de secundaire uitkomstmaten bleek het volgende. Het gemiddelde aantal nieuwe of in volume toenemende laesies op T2 gewogen MRI nam met 83% af in de natalizumab groep in vergelijking met placebo ( $p < 0.001$ ). Gadolinium aankleurende lesies (teken van actieve ziekte) op de T1 gewogen opnames nam met 92% af in de natalizumab groep in vergelijking met placebo ( $p < 0.001$ ).

De SENTINEL studie was de tweede studie waarbij het effect van natalizumab werd beoordeeld. In deze studie werd naar een combinatie behandeling gekeken. In een multicenter studie werden 1171 patiënten met RR-MS geïnccludeerd met als behandeling placebo IFNB-1a of natalizumab-IFNB-1a eenmaal per week intramusculair. De primaire en secundaire uitkomstmaten waren dezelfde als bij de AFFIRM studie. De combinatie behandeling met IFNB-1a natalizumab was duidelijk beter dan alleen IFNB-1a. Het risico op

ziekte progressie was 24% lager bij de combinatie therapie in vergelijking met de IFNB behandeling alleen ( $p=0.02$ ) en de jaarlijkse relapse rate was gereduceerd met 54% na 1 jaar, hetgeen het 2de jaar aanhield ( $p<0.001$ ). Vergelijkbare bevindingen ten aanzien van MRI zoals beschreven bij de AFFIRM studie werden bij de SENTINEL studie gevonden.

- 5 In een post-hoc analyse (Havrdova 2009) werd gevonden dat ook voor de combinatie van klinische en radiologische maten voor ziekteactiviteit een significante reductie werd gevonden bij gebruik van natalizumab ten opzichte van placebo. Dit effect persisteerde in een subgroepanalyse waarbij werd onderverdeeld naar veel of weinig ziekteactiviteit bij het begin van de studie.
- 10 In een rapport van de “Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee” van de “American Academy of Neurology” gebaseerd op 6 RCT’s met natalizumab werd ook het significante effect op ziekteactiviteit (zowel klinisch als radiografisch) en maten voor ernst van de ziekte genoemd (Goodin 2008). Er is volgens het rapport nog geen antwoord mogelijk op de vraag of natalizumab effectiever is dan andere behandelingen en op de
- 15 vraag of natalizumab ook effectief is bij andere vormen van MS dan RRMS.

### *Bijwerkingen*

- De meest voorkomende bijwerkingen zijn reacties tijdens of kort na intraveneus toedienen van natalizumab. De meest voorkomende reacties zijn hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid,
- 20 urticaria, jeuken, koortsrillingen. Vier procent van de patiënten hadden een hypersensitivity reactie (urticaria, allergische dermatitis, anafylactische reactie) zonder restverschijnselen. Bij een dergelijke reactie is het advies om na te gaan of patiënt neutraliserende antilichamen heeft. Zeldzaam zijn het optreden van leverfunctiestoornissen. Er wordt geadviseerd om de lever transaminasen en totale bilirubine een keer per maand te controleren gedurende de
- 25 eerste 3 maanden en 1 keer per 3 maanden daarna.

### *Progressieve multifocale leuko-encephalopathie (PML)*

- De voornaamste ernstige bijwerking van natalizumab is het risico van progressieve multifocale leuko-encephalopathie (PML) (Clifford 2010).
- 30 PML is een ernstige demyeliniserende ziekte van het centrale zenuwstelsel en wordt veroorzaakt door reactivatie van het JC virus, een polyomavirus. Presenterende verschijnselen zijn heel divers; meest voorkomend zijn, toenemende cognitieve stoornissen, toegenomen zwakte van de ledematen spraak en visuele stoornissen, toenemende coördinatie stoornissen en epileptische aanvallen. Het risico bedraagt 1: 1000 (95% CI 0.2-2.8) . Momenteel is de vraag of dit risico toeneemt. Het meest recente (Clifford 2010) overzicht over voorkomen van PML en natalizumab beschrijft 28 patiënten met PML tijdens de observatie periode van juli 2006 tot november 2009, waarvan 8 fataal. Er is een site waar alle gerapporteerde PML gevallen worden verzameld ([www.biogenidec.nl](http://www.biogenidec.nl)); in februari 2011 waren er 95 gevallen. De diagnose wordt bevestigd door het aantonen van het JC virus in de
- 35 liquor door middel van PCR. Het risico op PML bij natalizumab is hoger indien eerder immunosuppressiva, zoals mitoxantrone, methotrexaat of azathioprine zijn gebruikt.
- 40 Bij klinische of MRI verdenking op PLM dient natalizumab direct gestopt te worden en dient direct plasmaferese te worden overwogen om natalizumab zo snel mogelijk uit het bloed te verwijderen. Stricte continue monitoring (klinisch en met MRI) is dus vereist bij gebruik van

natalizumab. Geadviseerd wordt een MRI cerebrum te verrichten voorafgaand aan de start van natalizumab en jaarlijks tijdens gebruik.

### Intraveneus immunoglobuline

5 In een Cochrane-studie (Gray 2003) werden 6 onderzoeken besproken, Vier met RRMS  
patiënten (n=367) en twee met secundair progressieve gevallen (n=515), waarvan er een  
ook primair progressieve patiënten bevatte (n=34). De Cochrane-studie uitkomstmaten  
waren gericht op ziekte progressie, relaps frequentie, het aandeel van patiënten dat vrij was  
10 gebleven van relapsen aan het einde van de behandelingsperiode, aanhoudende  
progressie, tijd tot de eerste relaps, aantal nieuwe of groter wordende T2 lesies bij MRI  
onderzoek, aantal met gadolinium aankleurende laesies, totaal aantal laesies, aantal  
behandelde relapsen en bijwerkingen. Uit de analyse van de gegevens bleek dat er bewijs  
was om het toepassen van IVIg als preventieve behandeling voor relapsen bij RRMS te  
15 overwegen omdat er reductie in het aantal relapses, een toename van de tijd tot de eerste  
relaps en een hoger percentage relapse-vrije patiënten ten opzichte van de  
controlegroepen. Er was geen bewijs voor vertraging van de progressie bij secundair  
progressieve MS. De MRI data toonden evenmin een verandering aan in het aantal nieuwe  
of in volume toenemende lesies bij T2 gewogen opnames of in het aantal aankleurende  
20 lesies na gadolinium bij T1 gewogen opnames. In de geïnccludeerde studies werd de  
behandeling goed verdragen. Lichte bijwerkingen kwamen voor in 71% (placebo 57%). De  
bijwerkingen bestonden uit hoofdpijn, misselijkheid, koorts, koude rillingen, duizeligheid,  
exantheem en vermoeidheid. Bij 4% van de behandelde patiënten waren er infuus  
gerelateerde bijwerkingen. In een studie ontwikkelden 6 deelnemers in de behandelde groep  
25 diep veneuze trombose. Vier van hen, waarvan er twee bekend waren met een  
stollingsstoornis, ontwikkelden daarbij een longembolie.

### Corticosteroiden

#### *Effect op relapsen en progressie*

30 In de Cochrane review naar het effect van langdurig corticosteroïdengebruik werden 3 trials  
geïnccludeerd (Ciccone 2009). De duur van de trials varieerde van 1,5 tot 5 jaar en de  
patiëntengroep uit 183 deelnemers, waarbij 91 behandeld werden met corticosteroiden  
bestond in 2 trials uit mensen met RRMS en 1 trial uit een gevarieerde groep (mensen met  
35 de primaire uitkomstmaat, het verminderen van progressie van de ziekte, werd geen  
significante reductie in het risico op verslechtering gevonden. Een studie met intermitterend  
hoge doseringen intraveneuze corticosteroiden liet een significante reductie in progressie na  
5 jaar follow-up zien (Zivadinov 2001). Ciccone et al concludeerden echter dat deze studie  
mogelijk een studie met een bias is. Dit leidde tot de conclusie dat er momenteel niet  
40 voldoende evidence is dat langdurig gebruik van corticosteroiden de progressie van de  
ziekte remt. Er werd tevens geen duidelijk effect van de toediening van corticosteroiden op  
de secundaire uitkomstmaat, de preventie van nieuwe exacerbaties, gezien. Geadviseerd  
werd een dubbelblinde gerandomiseerde studie uit te voeren met een adequaat aantal  
patiënten.

45

### *Effect op herstel van relaps*

Nadat in het verleden behandeling van relapsen met ACTH werd toegepast is methylprednison (MP) voor deze indicatie al vele jaren gebruikelijk. Uit de Cochrane studie (Filippini 2009) blijkt dat er slechts 6 geschikte onderzoeken zijn met bovendien weinig (in totaal 377) geïnccludeerde patiënten. De geciteerde trials toonden een verbetering van de EDSS bij behandeling met MP of ACTH in de eerste 5 weken van de behandeling (OR 0,37, 95% BI 0,24-0,57). Er was onvoldoende bewijs om vast te stellen of MP of ACTH een effect hebben op het voorkómen van relapsen of op progressie van de ziekteverschijnselen.

### *Orale versus intraveneuze behandeling*

De indirecte vergelijkingen in deze studie gaven aan dat MP effectiever is dan ACTH en dat intraveneuze toediening van MP effectiever is en met minder bijwerkingen gepaard gaat dan orale toediening van MP. Een kuur met intraveneus MP (5 dagen 500 mg - 1000 mg per dag intraveneus) had even veel effect als een kuur intraveneus van 1 g gedurende 3 dagen met een uitsluipschema van 12 dagen of een lange kuur oraal toegediende MP (1 g gedurende 3 dagen gevolgd door uitsluipschema van 10 dagen). Orale behandeling ging frequent gepaard met vooral gastrointestinale en psychische bijwerkingen en wordt daarom niet aanbevolen.

Door het geringe aantal trials en het feit dat er alleen indirecte vergelijkingen konden worden gemaakt tussen de verschillende studies was de bewijskracht zeer gering bij het beantwoorden van de vraag wat de invloed is van dosis, type geneesmiddel, toedieningsweg, interval tussen begin van de relaps en het starten van de behandeling, en type MS.

In een andere Cochrane review uit 2009, waarbij orale corticosteroïdbehandeling werd vergeleken met een intraveneuze behandeling werden 4 trials opgenomen met in totaal 167 patiënten (Burton 2009). Er werden weinig verschillen gevonden tussen beide toedieningsvormen. Er was slechts een trend in het voordeel van de intraveneuze toediening naar een iets groter aantal patiënten met herstel op de EDSS na 4 weken en naar minder klachten over smaakstoornissen. Anderzijds was het gemiddelde percentage verandering in gadolinium-aankleurende lesies op de MRI groter bij gebruik van orale corticosteroïden. Dus, de Cochrane reviews van Filippini en Burton geven enigszins verschillende conclusies over oraal versus intraveneus gebruik van steroïden.

## **3.3 Immunosuppressieve therapie**

### Mitoxantrone

Een systematische review (Martinelli 2005) bevat 4 RCT's waarin mitoxantrone vergeleken werd met placebo bij mensen met diverse vormen van MS. In totaal werden in deze studies 270 patiënten geïnccludeerd; 139 werden behandeld met mitoxantrone en 131 met placebo; 194 van de patiënten kwamen uit de studie van Hartung (Hartung 2002). De heterogeniteit tussen de studies is echter groot en heeft betrekking op de karakteristieken van de patiënten, type MS, de duur en dosering van de mitoxantrone en de primaire en secundaire

uitkomstmaten. Gegevens over de uitkomstmaten van de review komen in veel gevallen uit slechts 1 of 2 studies.

Er werden statistisch significante effecten gevonden op ziekteprogressie gemeten met de EDSS en de reductie in de frequentie van exacerbaties. Deze effecten zijn gemeten na maximaal 2 jaar. Binnen de studies worden weinig ernstige bijwerkingen beschreven: amenorroe, misselijkheid en braken, haaruitval, leucopenie en stijging van de leverenzymen. Toch is bekend dat er met name ook op de langere termijn ernstige cardiale en hematologische bijwerkingen (kans op leukemie op langere termijn nu 1:100) kunnen optreden, zoals ook aangegeven door de FDA [<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126445.htm>]. Martinelli et al adviseren gezien het partiële effect van mitoxantrone, de toenemende rapportages in de literatuur over cardiotoxiciteit en leukemie om deze behandeling alleen toe te passen bij patiënten met zeer duidelijke progressie bij de RR en de SP vorm. Verder dienen deze patiënten na behandeling tenminste 5 jaar nauwkeurig vervolgd te worden met aandacht voor de genoemde potentiële bijwerkingen.

### Azathioprine

In de Cochrane studie van Casseta (2009) zijn vijf publicaties met in totaal 698 patiënten geselecteerd. De relaps frequentie na een jaar was bekend bij 71,5% van de patiënten, na twee jaar bij 70% en na drie jaar bij 59,5%. Het aantal patiënten met relapsen was in het eerste jaar (relatieve risico reductie) 20% (95% CI 5-33%), na twee jaar 23% (CI 12 -33%) en 18% (CI 7-27%) na drie jaar ten opzichte van placebo. Een drietal kleine studies (87 patiënten) berekende het aantal patiënten dat progressie vertoonde gedurende de eerste twee tot drie jaar. Er was een statistisch significante relatieve risico reductie van 42% na drie jaar follow up.

In vergelijking met placebo werden meer gastrointestinale bijwerkingen, beenmergdepressie en levertoxiciteit geconstateerd. Deze bijwerkingen waren onder controle te houden door aanpassing van de dosis. Gegevens uit de trials, case-control studies en cohort studies toonden geen toename van het risico op maligniteiten. Een mogelijk lange termijn risico op maligniteiten zou gerelateerd kunnen zijn aan gebruik gedurende meer dan tien jaar en een cumulatieve dosis hoger dan 600 g. In deze Cochrane studie werd geconcludeerd dat azathioprine een geschikte onderhoudsbehandeling is voor MS patiënten die frequent een relaps hebben.

### Methotrexaat

Er is één systematisch overzichtartikel over het orale gebruik van methotrexaat bij MS. Van de mogelijk relevante studies leken er 2 adequaat te zijn. Echter bij nadere beschouwing resteerde slechts één geschikte RCT. In dit onderzoek werden 31 patiënten (7 PPMS, 24 SPMS) behandeld met 7,5 mg methotrexaat 1x per week gedurende 24 maanden; 29 patiënten (11 PPMS, 18 SPMS) kregen placebo medicatie. Er werden geen RRMS patiënten geïnccludeerd. De totale studieduur was 36 maanden. De primaire uitkomst maten waren ziekte progressie en aantal relapsvrije patiënten. Beide parameters toonden geen significant verschil tussen behandelde en placebogroep. De auteurs concludeerden dat er onvoldoende bewijs is voor het gebruik van oraal methotrexaat bij RRMS of progressieve MS.

### Cyclofosfamide

In de Cochrane studie van La Mantia uit 2007 wordt ingegaan op de het gebruik van cyclofosfamide (CFX) bij MS. Het was de intentie van de reviewers om vier vragen te beantwoorden: 1. Vertraagt CFX de progressie van de invaliditeit bij MS?, 2. Wordt het effect van CFX gemodificeerd door combinatie met prednison of ACTH?, 3. Voorkomt CFX het optreden van relapsen?, en 4. Hoe is de effectiviteit met betrekking tot SPMS, PPMS, ziekteduur en duur van de progressieve fase?

Uit de literatuur kon alleen vraag 1 worden beantwoord. Hiervoor waren vier adequate RTC's beschikbaar waarin intensieve CFX behandeling gedurende enige dagen, alleen of CFX in combinatie met prednison of ACTH, werd vergeleken met placebo of geen behandeling. De behandeling had geen significant effect op het aantal mensen dat verbeterde of stabiel bleef na 12, 18 of 24 maanden. Ziekte progressie werd gedefinieerd als verslechtering van 1 stap van 0.5 of 1 op de EDSS. Het gemiddelde van de invaliditeit bij 12 of 18 maanden en de baseline bleek bij de CFX groepen significant beter te zijn dan voor de behandeling, echter bij 24 maanden was er geen verschil aantoonbaar. De auteurs concludeerden dat er geen indicatie is voor het toepassen van intensieve CFX therapie bij de behandeling van progressieve MS.

### 20 **Conclusies**

<b>Niveau 1</b>	Het is waarschijnlijk dat Interferon- $\beta$ een gunstig effect heeft op de frequentie en de ernst van exacerbaties gedurende 2 jaar na aanvang van de therapie bij mensen met relapsing-remitting MS. Het effect op langere termijn is onbekend.  <i>A1 Rice 2001</i>
<b>Niveau 1</b>	Het is waarschijnlijk dat de behandeling met interferon- $\beta$ bij mensen met relapsing-remitting MS tot milde tot matige bijwerkingen kan leiden, waaronder griepachtige verschijnselen, lokale roodheid op de injectieplaats, leukopenie en verhoging van de leverenzymen.  <i>A1 Rice 2001</i>
<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat Interferon- $\beta$ geen effect heeft op voorkomen van progressie van de ziekte bij mensen met primair progressieve MS.  <i>A2 Rojas 2009</i>
<b>Niveau</b>	Er zijn geen aanwijzingen dat interferon- $\beta$ effect heeft op het aantal actieve laesies op de MRI-scan bij mensen met primair progressieve MS.  <i>B Montalban 2004</i>



<b>Niveau 1</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat behandeling met interferon beta van CIS resulteert in een significante reductie van het aantal patiënten dat converteert naar MS.</p> <p><i>A1 Clerico 2009</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 2</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat behandeling met glatirameer-acetaat van CIS resulteert in een significante reductie van het aantal patiënten dat converteert naar MS.</p> <p><i>A2 Comi 2009</i></p>
-----------------	---

<b>Niveau 1</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat Glatirameer-acetaat een gunstig effect heeft op het optreden van exacerbaties in het eerste jaar na aanvang van de therapie bij mensen met relapsing-remitting MS. De effecten op de langere termijn zijn vooralsnog onbekend.</p> <p><i>A1 Munari 2003</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 1</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat dagelijks glatirameer acetaat sc even effectief is als IFNB-1a 44 mcg subcutaan 3 keer per week op het aantal relapses en actieve MRI lesies gedurende twee jaar behandeling.</p> <p><i>A1 Mikol 2008</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 1</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat intraveneus immunoglobuline in een dosering van 1x per maand 0,2 mg/kg lichaamsgewicht (of 1x per 2 maanden 0,4 mg/kg) een gunstig effect heeft op het aantal relapsen. Er is onvoldoende bewijs voor het remmen van klinische progressie en bij MRI. Er was geen bewijs voor vertraging van de progressie bij secundair progressieve MS.</p> <p><i>A1 Gray 2003</i></p>
-----------------	---

5

<b>Niveau 1</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat natalizumab 1x/4 weken 3,0 mg. intraveneus een significante reductie in progressie van de ziekte, aantal relapsen en aantal lesies op de MRI geeft bij mensen met relapsing-remitting MS.</p> <p><b>A2 Polman 2006, Rudick 2006</b></p>
-----------------	--

<b>Niveau 1</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat de meest voorkomende bijwerkingen bij het gebruik van Natalizumab 1x/4 weken 3,0 mg. intraveneus. bij mensen met relapsing-remitting MS bestaan uit vermoeidheid en allergische reacties.</p> <p><b>A2 Polman 2006, Rudick 2006</b></p>
-----------------	--

<b>Niveau 1</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat bij het gebruik van natalizumab 1x/4 weken 3,0 mg. intraveneus bij mensen met relapsing-remitting MS de kans op progressieve multifocale leucoencephalopathie (PML) 1: 1000 is en toeneemt na het eerste jaar. Gegevens na het 3de jaar gebruik zijn onvoldoende bekend.</p> <p><i>A1 Clifford 2010</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	<p>Momenteel is er geen bewijs dat langdurig gebruik van corticosteroiden de progressie van de ziekte remt. Bovendien is er geen effect van de toediening van corticosteroiden op de preventie van nieuwe exacerbaties.</p> <p><i>B Ciccone 2009</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 2</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat er geen verschil is in effect tussen oraal en intraveneus toegediende corticosteroiden (3 dagen 1dd 1g of 5 dagen 1 dd 500 mg) op de duur van uitvalsverschijnselen bij een exacerbatie.</p> <p><i>A2 Burton 2009</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 1</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat mitoxantrone gedurende de eerste 2 jaar van behandeling een gunstig effect kan hebben op ziekteprogressie gemeten met de EDSS en op exacerbatiefrequentie bij patiënten met zeer duidelijke progressie bij de RR en de SP vorm.</p> <p><i>A1 Martinelli 2005</i></p>
-----------------	---

<b>Niveau 1</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat Azathioprine een reductie geeft van de relaps frequentie en minder progressie in de eerste drie jaar van de behandeling voor patiënten met frequente relapsen.</p> <p><i>A1 Casetta 2009</i></p>
-----------------	---

5

<b>Niveau 1</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat het gebruik van azathioprine een toename van de kans op maligniteiten geeft bij een behandelingsduur langer dan 10 jaar en een cumulatieve dosis van ten minste 600 g.</p> <p><b>A1 Casetta 2009</b></p>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met methylprednisolon (MP) of ACTH in de eerste 5 weken van de behandeling leidt tot een verbetering van de EDSS. Indirecte vergelijkingen laten zien dat MP effectiever is dan ACTH en dat intraveneuze toediening van MP effectiever is dan ACTH en met minder bijwerkingen gepaard gaat dan orale toediening van MP.  <i>A2 Burton 2009</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat orale behandeling met methylprednisolon (MP) frequent gepaard ging met vooral gastrointestinale en psychische bijwerkingen.  <i>A2 Burton 2009</i>
<b>Niveau 3</b>	Er bestaat onvoldoende bewijs voor het gebruik van oraal methotrexate bij RRMS of progressieve MS.  <b>A2 Gray 2006</b>
<b>Niveau 1</b>	Er is geen indicatie voor het toepassen van intensieve cyclofosfamide therapie bij de behandeling van progressieve MS.  <b>A1 La Mantia 2007</b>
<b>Niveau 3</b>	Er is onvoldoende bewijs voor het toepassen van combinatie van interferon, natalizumab met methylprednisolon, glatirameer, azathioprine, cyclofosfamde of mitoxantrone.  <b>A2 Conway 2010</b>
<b>Niveau 4</b>	<b>Er is geen vaststaand beleid bij het behandelen van een suboptimale respons bij MS.</b>  <b>D Mening van de werkgroep</b>

5

10

15

### Overwegingen

Hoewel er zeer veel informatie beschikbaar is in de bestaande literatuur blijven er voor het handelen in de dagelijkse praktijk vragen bestaan. De commissie vindt het daarom nuttig om in deze richtlijn aan behandelaars houvast te bieden, voor zover dit mogelijk is, op grond van de beschikbare kennis en ervaring.

Er zijn negen kwesties die in dit verband van belang zijn:

1. Er is voldoende niveau 1 bewijs (zie boven) om te starten met IFNB of glatirameer-acetaat bij het optreden van een eerste klinische manifestatie suggestief voor de ontwikkeling van MS. Desondanks blijkt de beslissing echter in de praktijk af te hangen van subjectieve factoren bij de arts en bij de patiënt. De ernst van de ziekte

verschijnselen, polysymptomatische presentatie, de vrees van patiënt of arts voor het optreden van een recidief, ernstige afwijkingen op MRI, zoals hoge “lesion load” en aankleurende laesies doen eerder besluiten tot behandeling. Angst voor de bijwerkingen en toedieningswijze, geringe klinische verschijnselen, onzekerheid over het effect op de progressie en beperkte afwijkingen bij MRI onderzoek leiden eerder tot een afwachtend beleid.

2. Welk van de beschikbare medicamenten verdient de voorkeur bij het begin van de behandeling?

Er zijn te weinig vergelijkende studies om een ondubbelzinnige uitspraak te kunnen doen over de keuze van het geneesmiddel en de voorkeur voor een middel bij het begin van de behandeling. Twee vergelijkende studies bij RRMS patiënten lieten geen verschil zien tussen de effectiviteit (de tijd tot het optreden van een relaps) van IFNB of glatirameer acetaat (Mikol 2008, O’Connor, 2009). In de praktijk blijkt dat de keuze gemaakt wordt door de ervaring van de arts met een bepaald middel, het bijwerkingenprofiel en de toedieningswijze. Bovendien wordt de patiënt na adequate voorlichting vaak betrokken bij de besluitvorming.

3. Wat is het beleid bij onvoldoende behandelingsresultaat (suboptimale respons)?

Onder een optimale respons kan men verstaan het volledig uitblijven van zowel relapsen als van progressie van de klinische verschijnselen. Uit de fase 3 studies van IFNB en glatirameer-acetaat blijkt dat ongeveer twee derde van de patiënten een suboptimale respons heeft, gekenmerkt door het optreden van een of meerdere relapsen in de twee jaar na het begin van de behandeling. Er zijn echter geen RCT’s die aangeven welk beleid er in deze gevallen moet worden gevolgd, zodat in deze richtlijnen de expert opinion afkomstig uit de literatuur en van de commissieleden wordt gegeven. De verdenking op een suboptimale respons moet gebaseerd worden op het nauwkeurig monitoren van de patiënt wat betreft relaps frequentie, mate van herstel van relapsen, ziekte progressie en MRI onderzoek, waarbij gelet moet worden op het optreden van nieuwe laesies en toename van aankleurende laesies. Indien er inderdaad sprake is van een suboptimale respons is het aan te raden eerst de therapietrouw en de factoren die hierop van invloed zijn, o.a. bijwerkingen, cognitieve stoornissen, depressie of irreële verwachtingen van de therapie te beoordelen. Vervolgens kan de eerste lijn medicatie worden gewijzigd in een ander type eerste lijn middel waarbij IFNB wordt omgezet in glatirameer-acetaat, waarbij de eventuele aanwezigheid van neutraliserende antistoffen tegen IFNB een rol kan spelen, of glatirameer-acetaat in IFNB. Een open label studie bij RRMS patiënten vergeleek glatirameer met IFNB1a. Hierbij bleek er geen verschil te zijn tussen de effectiviteit (de tijd tot het optreden van een relaps) bij de onderzochte middelen (Mikol 2008). Een andere werkwijze is het overgaan naar een tweede lijn middel met name natalizumab of mitoxantrone wanneer sprake is van actieve RRMS die onvoldoende heeft gereageerd op eerstelijns therapie: tenminste 1 klinische exacerbatie in het afgelopen jaar en tenminste 1 aankleurende lesie of een toename in T2 lesies (bij in totaal meer dan 9 T2 lesies) op een recente MRI scan van de hersenen (Killestein TNN 2009).

Het gebruik van natalizumab is in verband gebracht met een verhoogd risico op PML, wat fataal kan zijn of kan resulteren in ernstige invaliditeit. Het risico van PML neemt met de behandelduur toe, met name bij behandeling langer dan 2 jaar. Er is op dit moment slechts beperkte ervaring met patiënten die meer dan 3 jaar met natalizumab zijn behandeld, daarom kan het risico van PML bij deze patiënten momenteel niet worden berekend. Het risico van PML neemt ook toe bij patiënten die voorafgaand aan toediening van natalizumab met een immunosuppressivum zijn behandeld. Dit grotere risico lijkt onafhankelijk te zijn van de duur van de behandeling met natalizumab. Vanwege dit verhoogde risico op het ontwikkelen van PML moeten de voordelen en risico's van behandeling met natalizumab per patiënt door de behandelend specialist en de patiënt opnieuw worden overwogen. De patiënt moet na 2 jaar opnieuw worden geïnformeerd over de risico's van TYSABRI, met name over het verhoogde risico van PML, en moet samen met zijn of haar verzorgers worden geïnstrueerd over de vroege klachten en verschijnselen van PML.

Voorafgaand aan behandeling met natalizumab moet als referentie een recente MRI (Magnetic Resonance Image) (doorgaans niet ouder dan 3 maanden) beschikbaar zijn. De MRI moet jaarlijks routinematig worden herhaald om deze referentie actueel te houden. Patiënten moeten gedurende de gehele behandeling regelmatig worden gecontroleerd op nieuwe of verergerde neurologische symptomen of aanwijzingen die op PML kunnen duiden. Wanneer PML wordt vermoed, moet de verdere toediening worden opgeschort totdat PML is uitgesloten.

De arts moet de patiënt beoordelen om vast te stellen of de symptomen kenmerkend zijn voor een neurologische disfunctie, en als dat het geval is, of deze symptomen typerend zijn voor MS of mogelijk duiden op PML. Wanneer er enige twijfel is, dient verdere beoordeling, inclusief een MRI-scan bij voorkeur met contrast (vergeleken met de MRI voorafgaand aan de behandeling), onderzoek van de liquor op viraal DNA van het JC-virus en herhaalde neurologische beoordelingen te worden overwogen. Zodra de arts PML heeft uitgesloten (zo nodig door herhaald klinisch en/of beeldvormend onderzoek en/of laboratoriumonderzoek als de klinische verdenking blijft bestaan), kan de toediening van natalizumab worden hervat.

De arts moet met name alert zijn op die symptomen die op PML duiden die de patiënt zelf mogelijk niet opmerkt (bijv. cognitieve of psychiatrische symptomen). Aan patiënten moet ook worden geadviseerd hun partner of verzorgers te informeren over hun behandeling, omdat zij symptomen kunnen opmerken waar de patiënt zich niet van bewust is. De meest actuele versie ten aanzien van de indicatie voor natalizumab, interacties en vaststellen en behandelen van evt. bijwerkingen is te vinden op de website van de EMA: [www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR-Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf).

4. Neutraliserende antistoffen tegen IFNB  
Zoals vrijwel elk parenteraal toegediend eiwitproduct, kan IFNB neutraliserende antistoffen (NAb) induceren. Antistof titers verschijnen niet voor zes maanden en meestal tussen 12 en 24 maanden van IFNB gebruik. Afhankelijk van het IFNB product en de gebruikte meetmethode komt NAb positiviteit voor bij globaal 5 tot 25%

van de IFNB gebruikers. De aanwezigheid van persisterende NAb heeft een nadelige invloed op de effectiviteit. Recent is na aanvankelijk uiteenlopende Europese (Sörensen 2005) en Noord-Amerikaanse (Goodin 2007) richtlijnen consensus bereikt tussen Europese en Amerikaanse neurologen en experts op het gebied van immunogeniciteit (Polman 2010). Bij blijvende hoge NAb titers (na 3 maanden herhaald) of afwezigheid van MxA bioactiviteit dient ongeacht het klinisch beloop een switch naar non-IFNB therapie te worden overwogen. NAb testen dienen standaard na 1 en 2 jaar te worden verricht, behoudens bij de patiënten met significante klinische en/of radiologische ziekteactiviteit; daar dient een switch te worden overwogen ongeacht de resultaten van NAb/ bioactiviteit testen.

#### 5. Combinatietherapie

Omdat de huidige immunomodulerende en immunosuppressieve therapieën slechts matig effectief zijn en een deel van de patiënten niet reageert op deze behandelingen wordt er gezocht naar combinaties van bestaande therapieën. Hierbij bestaan de volgende mogelijkheden. Het gelijktijdig toedienen van meerdere effectieve middelen, het later toevoegen van een tweede middel als een eerste middel onvoldoende effect heeft (add-on therapie), als start van de behandeling tijdelijk toedienen van een middel (inductie) tegelijkertijd met of gevolgd door continue behandeling met een tweede middel.

In een recent overzichtartikel is dit onderwerp uitgewerkt (Conway 2010). De studies waarin combinaties van IFNB-1a met methylprednisolon, methotrexaat en azathioprine werden getest waren negatief. Combinatiestudies van natalizumab en glatirameer-acetaat of IFNB-1a beantwoorden niet de vraag of de combinatie therapie effectiever is dan monotherapie met natalizumab alleen. Combinatie van IFNB-1a met oraal methylprednisolon gaf reductie van relapsen. Door de grote verschillen in de baseline karakteristieken van de patiënten groepen moet dit resultaat echter terughoudend beoordeeld worden.

De combinatie van IFNB met cyclofosfamide is alleen in pilot studies onderzocht.

Een RCT van mitoxantrone inductie therapie bij 55 patiënten na 3 maanden gevolgd door IFNB-1b gaf in een periode van drie jaar een significante reductie van relapsen, ziekteprogressie en aantal relaps vrije patiënten in vergelijking met 54 patiënten die werden behandeld met maandelijks gedurende zes maanden methylprednisolon gevolgd door IFNB-1a (Edan 2011). Gezien het geringe aantal geïncludeerde patiënten kunnen de resultaten niet tot duidelijke conclusies leiden en dus kan worden afgeraden.

#### 6. Het gebruik van azathioprine

Azathioprine wordt in Nederland nauwelijks gebruikt bij de behandeling van MS. De conclusie van de Cochrane studie (Casetta 2009) dat "azathioprine is an appropriate maintenance treatment for patients with MS who frequently relapse and require steroids" vindt geen navolging in de Nederlandse praktijk.

Hoewel er geen vergelijkende studie bestaat tussen azathioprine en IFNB of glatirameer-acetaat heeft volgens de commissie azathioprine op grond van het

bijwerkingen profiel en economische overwegingen niet de voorkeur bij de behandeling van RRMS.

5 7. Wanneer kan immunomodulerende of immunosuppressieve behandeling gestaakt worden?

10 Het tijdstip en de indicatie van het staken van immunomodulerende of immunosuppressieve behandeling is niet systematisch onderzocht en er is nauwelijks literatuur over dit onderwerp. De commissie leden zijn van oordeel dat het staken van de medicatie met de patiënt besproken kan worden in de volgende situaties: 10 persisterende ernstige bijwerkingen, het uitblijven van relapsen tenminste drie jaar en bij patiënten die in de secundair progressieve fase zijn zonder dat nog sprake is van relapsen.

15 8. Algemene overwegingen over toekomstige ontwikkelingen

20 Het is te verwachten dat op korte termijn orale immunomodulerende middelen gaan worden toegepast bij de behandeling van RRMS. Deze medicatie is bij het afronden van deze richtlijn nog niet geregistreerd voor gebruik in Nederland. Gebruik van de orale middelen zal in vergelijking met de parenterale middelen die nu beschikbaar zijn gepaard gaan met minder ongemakken tijdens de toediening.

25 Het effect van dagelijkse inname van fingolimod (Kappos 2010) en korte kuren met cladribine (Giovannoni 2010) tabletten werd in dubbelblinde, gerandomiseerde studies met respectievelijk 1272 en 1326 RRMS patienten over 2 jaar vergeleken met placebo. De relatieve risico reductie op exacerbaties per jaar was 54% bij 0.5 mg en 60% bij 1.25 mg fingolimod. Voor cladribine 58% en 55% voor respectievelijk 3.5 en 5.25 mg/kg. In beide studies werd ook een reductie in disability progressie en een gunstig effect op MRI aangetoond. Hoewel (met name herpetische) infecties vaker optraden bij beide producten, lijkt de veiligheid en verdraagzaamheid op de korte termijn acceptabel, vooral voor de lage doseringen.

30 In een tweede effectiviteitstrial met fingolimod (Cohen 2010) is het middel vergeleken met IFNB-1a en bleek het superieur effectief. Wel traden in deze studie twee fatale herpes infecties op met de hoge dosis fingolimod. De uiteindelijke plaatsbepaling ten opzichte van elkaar en de huidige geregistreerde middelen zal nog moeten plaatsvinden. Er zijn belangrijke verschillen in werkingsmechanisme en toediening, 35 maar in grote lijn leidt de orale therapie tot vergelijkbare effecten; langdurig minder circulerende, potentieel schadelijke, autoreactieve lymfocyten en een vergelijkbare klinische effectiviteit. De uiteindelijke toepasbaarheid zal vooral afhangen van de veiligheid op de lange termijn.

40 9. Zwangerschap

45 De effectiviteit van intraveneus immunoglobuline is daarnaast in enkele studies onderzocht na de zwangerschap bij mensen met RRMS. Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is de relaps frequentie lager dan verwacht, echter in het eerste trimester na de zwangerschap hoger. Zwangerschap heeft geen ongunstig effect op het verloop van MS. Er zijn aanwijzingen dat IVIg behandeling in

het eerste trimester na de partus een gunstig effect heeft op het verminderen van het aantal relapsen bij RRMS (wel RCT's maar relatief klein). in overleg met patiente zou IVIg behandeling overwogen kunnen worden in de eerste 3 maanden na de partus.

## 5 Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt actieve RRMS te behandelen met IFNB-1a of 1b of glatirameer-acetaat, tenzij er bij klinische en radiologische follow up geen ziekte-activiteit waarneembaar is.
2. Overwogen kan worden CIS te behandelen met IFNB-1a of 1b of glatirameer-acetaat.
3. Natalizumab moet beschouwd worden als een goed alternatief als medicatie voor RRMS en kan overwogen worden wanneer behandeling met IFNB-1a of 1b of glatirameer-acetaat onvoldoende effect hebben: tenminste 1 klinische exacerbatie in het afgelopen jaar en tenminste 1 aankleurende lesie of een toename in T2 lesies (bij in totaal meer dan 9 T2 lesies) op een recente scan van de hersenen.
4. Overwogen kan worden om in geselecteerde gevallen mitoxantrone of IVIg te gebruiken bij RRMS, dat wil zeggen: als IFNB, glatirameer-acetaat, of in tweede instantie natalizumab, onvoldoende effect hebben.
5. Aanbevolen wordt bij de behandeling van relapsen de voorkeur te geven aan intraveneuze behandeling met methylprednisolon in een dosering van 500mg gedurende 5 dagen of 1000 mg gedurende 3-5 dagen. De geraadpleegde studies geven weliswaar geen uitsluitsel over een voorkeur voor intraveneuze of orale behandeling maar intraveneuze toediening van methylprednisolon gaat met minder bijwerkingen gepaard gaat dan orale toediening.
6. Bij de behandeling van MS is er geen indicatie voor het gebruik van methotrexaat.
7. Bij de behandeling van MS is er geen indicatie voor het gebruik van cyclofosfamide.
8. Bij patiënten die worden behandeld met IFNB wordt aanbevolen om na 1 en 2 jaar IFNB gebruik een NAb of MxA bioactiviteitstest te verrichten. Echter bij de patiënten met significante klinische en/of radiologische ziekteactiviteit; dient ongeacht de resultaten van NAb bioactiviteit testen het staken van de IFNB en het beginnen met een ander medicament overwogen te worden.
9. Er is geen vaststaand beleid bij een suboptimale respons. De behandelaar zal op grond van de ernst van de ziekte, de bijwerkingen en de voorafgaande behandelingen, een keuze moeten maken voor het wijzigen van eerste lijns therapie in tweede lijns therapie, inzetten van mitoxantrone of minder voor de hand liggende behandelingen zoals azathioprine of IVIg.
10. Het staken van immunomodulerende of immunosuppressieve behandeling bij MS kan met de patiënt besproken worden als er sprake is van ernstige bijwerkingen en bij het uitblijven van relapsen gedurende drie jaar en bij patiënten in de secundair progressieve fase. Hierbij moet rekening worden gehouden met de individuele omstandigheden en de ernst van de handicaps.
11. Overwogen kan worden om bij RRMS in overleg met de patiënt IVIG voor te schrijven in de eerste 3 maanden na de bevalling.
12. De uiteindelijke plaatsbepaling van de orale middelen cladribine en fingolimod ten opzichte van elkaar en de huidige geregistreerde middelen moet nog plaatsvinden. De uiteindelijke toepasbaarheid zal afhangen van de veiligheid op de lange termijn.



## Literatuur

1. Achiron A, Gabbay U, Gilad R, Hassin-Baer S, Barak Y, Gornish M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998;50(2):398-402.
2. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1987;317(7):408-14.
3. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Drexler E, Keilson M et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41(4): 533-9.
4. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD006921.
5. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. [Review] [50 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [4], CD003982.1469-493X
6. Ciccone A, Beretta S, Brusafferri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 [1].
7. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintore M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. [Review] *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009 [2], CD005278. 1469-493X
8. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* 2010 Apr;9(4):438-46.
9. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 ;362:402-15.
10. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol.* 2001;49(3):290-7.
11. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Momiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M; PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiplesclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1503-11.
12. Conway D, Cohen JA Combination therapy in multiple sclerosis. *Lancet neurol* 2010;9:299-308.
13. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M; for The French-Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Mar 24.
14. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349(9052):589-93.
15. Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P, Sørensen PS, Maas-Enriquez M, Sommerauer B, Hanna K; PRIVIG Study Group; UBC MS/MRI Research Group. Intravenous immunoglobulin in relapsing-relapsing multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008;71(4):265-71.
16. Filippini G, Brusafferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews.*

17. Freedman SM. Dose response to interferon therapy in multiple sclerosis: an evaluation of the evidence. *Curr Med Res Opin.* 2009 Mar;25(3):547-57.
18. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:416-26.
19. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;71[10]: 766-773.
20. Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B, O'Connor PW, Oger JJ, Reder AT, Stevens JC. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2007;68:977-84.
21. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003 [4].
22. Gray OM, McDonnell GV and Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 507-510.
23. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8[3]: 254-260.
24. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1995 Jul;45(7):1268-76.
25. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401.
26. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD002819.
27. Martinelli BF, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005[4], CD002127.
28. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008 Oct;7(10):903-14.
29. Montalban X. Overview of European pilot study of interferon  $\beta$ -1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: S62-S64.
30. Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004[1], CD004678.
31. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009 Oct;8(10):889-97.
32. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Killestein J, McFarland HF, Oger J, Pachner AR, Petkau J, Reder AT, Reingold SC, Schellekens H, Sørensen PS. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010;9:740-50.
33. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910.

34. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing/ remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504
- 5 35. Rice GP, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001 [4], CD002002.
36. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009[1], CD006643.
- 10 37. Rudick R.A., Polman C.H. Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2009;8: 545-59.
38. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):911-23.
- 15 39. Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, Polman C, Pozzilli C, Ross C; EFNS Task Force on Anti-IFN-beta Antibodies in Multiple Sclerosis. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005;12:817-27.
- 20 39. Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2001;57(7):1239-47.

## HOOFDSTUK 4: SCREENING VAN DE GEVOLGEN

5 Hoofdstuk 4 behandelt de onderdelen waarop screening kan plaatsvinden en op welke wijze. Hierover is een aantal uitgangsvragen geformuleerd (zie Algemene inleiding) die  
betrekking hebben op de vraag welke methoden er zijn voor het vaststellen van cognitieve  
stoornissen, vermoeidheid en/of conditieverlies, psychische problemen en problemen bij  
activiteiten en participatie en in welke fase van de ziekte kunnen ze dan worden toegepast?  
10 Zoals in de algemene inleiding te lezen is, komen niet alle symptomen die bij MS kunnen  
voorkomen aan de orde. Zo wordt bijvoorbeeld geen aandacht besteed aan spasticiteit,  
defaectieproblematiek, blaasfunctiestoornissen en oogproblemen. Op het optreden hiervan  
moet men eveneens alert zijn. Het volgende hoofdstuk (hoofdstuk 5) gaat vervolgens in op  
de behandeling van de gevolgen van MS.

15 Bij de zorg voor patiënten met MS zijn meerdere disciplines die in verschillende settings  
werken, betrokken. Vanuit deze disciplines bestaat de behoefte om op efficiënte en  
eenduidige wijze problemen bij het dagelijks functioneren tijdig te onderkennen en er  
adequaat op te reageren. Een (screening)methode die deze activiteiten- en participatie-  
problemen in de volle breedte goed detecteert, bruikbaar is in diverse settings, geschikt is  
20 voor patiënten met MS, door verschillende disciplines en met een beperkte tijdinvestering  
uitgevoerd kan worden voorzien in deze behoefte. Daarom werd gezocht naar een ziekte-  
specifiek meetinstrument dat het gehele spectrum van activiteiten- en participatieproblemen  
meet. De zoekstrategie werd niet gericht op meetinstrumenten die focussen op een specifiek  
activiteiten- of participatieprobleem.

25 De International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF, Fig. 1; World  
Health Organization 2001) wordt veel gebruikt om dit dagelijks functioneren te begrijpen. De  
ICF onderscheidt verschillende domeinen: lichaamsfuncties en anatomische eigenschappen,  
activiteiten en participatie.

- 30 - Lichaamsfuncties zijn de fysiologische en mentale eigenschappen van de patiënt;  
anatomische eigenschappen betreffen de positie, aanwezigheid, vorm en continuïteit  
van onderdelen van het menselijke lichaam. Stoornissen zijn afwijkingen in of verlies  
van functies of anatomische eigenschappen.
- 35 - Activiteiten zijn onderdelen van iemands handelen. Beperkingen zijn de moeilijkheden  
die iemand heeft met het uitvoeren van activiteiten.
- Participatie is iemands deelname aan het maatschappelijke leven. Participatie-  
problemen zijn problemen die iemand heeft met het deelnemen aan het maat-  
schappelijke leven.

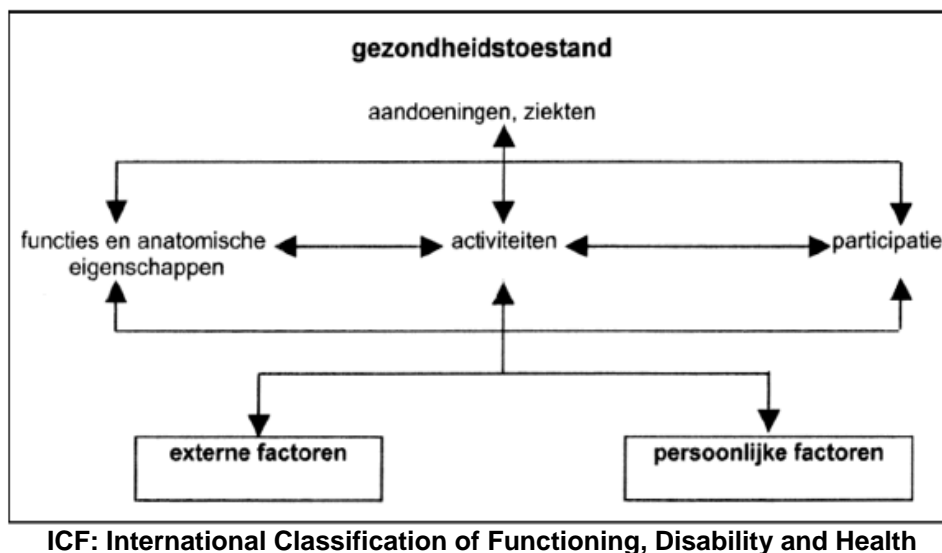
Het functioneren is hiermee te beschrijven vanuit lichamelijk, individueel en maatschappelijk  
40 perspectief. Bij het formuleren van de inhoud van domeinen worden de domeinen  
Activiteiten en Participatie gezamenlijk beschreven. Omdat het functioneren van een patiënt  
plaatsvindt in een bepaalde context bevat de ICF naast de bovengenoemde domeinen nog  
twee extra domeinen: externe en persoonlijke factoren.

- 45 - Externe factoren vormen de fysieke en sociale omgeving waarin mensen leven.
- Persoonlijke factoren beschrijft iemands persoonlijke achtergrond.

Alle genoemde domeinen beïnvloeden elkaar. In Figuur 1 zijn deze onderlinge relaties schematisch weergegeven.

5

**Figuur 1: Het ICF model**



10 Voor alle meetinstrumenten geldt dat voldaan moet worden aan de klinimetrische eisen van  
validiteit (meet het instrument daadwerkelijk wat je wilt meten) en betrouwbaarheid (levert  
herhaalde meting in een stabiele groep hetzelfde meetresultaat op). In deze richtlijn worden  
de volgende klinimetrische eigenschappen beschreven: 1) convergente validiteit (mate  
15 waarin de score op een meetinstrument samenhangt met de score op een ander  
meetinstrument dat het zelfde construct beoogd te meten; een hogere samenhang betekent  
hogere validiteit); 2) divergente validiteit (mate waarin de score op een meetinstrument  
samenhangt met de score op een ander meetinstrument dat een ander construct beoogd te  
20 meten; een lagere samenhang betekent hogere validiteit); 3) interne consistentie (mate  
waarin verschillende items in een meetinstrument die eenzelfde kenmerk beogen te meten,  
dat ook daadwerkelijk doen); 4) betrouwbaarheid (mate waarin metingen vrij zijn van de  
invloed van toevallige factoren).

Naast deze klinimetrische eigenschappen bepaalt het doel van de meting aan welke  
aanvullende eigenschappen het in te zetten meetinstrument moet voldoen. Er kunnen 4  
25 doelen worden onderscheiden: 1) diagnostiek / screening, 2) prognostiek, 3) evaluatie van  
therapie, en 4) het monitoren van het ziekteverloop. Bij doelstelling 1 en 2 is van belang  
onderscheid tussen patiënten te maken. Bij diagnostiek en screening gaat het om het  
onderscheid tussen afwijkend en niet-afwijkend. Bij prognostiek gaat het om goede versus  
slechte prognose. Voor een oordeel over de geschiktheid van meetinstrumenten om voor  
30 deze twee doelen ingezet te worden, is idealiter informatie over sensitiviteit, specificiteit of  
voorspellende waarde nodig. Bovendien is het zeer wenselijk informatie te hebben over de  
afkappunten. Voor doelstelling 3 en 4 is aangetoonde responsiviteit (mate waarin een  
*meetinstrument* klinisch relevante veranderingen in de tijd kan vaststellen) een absolute  
voorwaarde. In dit hoofdstuk zal gezocht worden naar meetinstrumenten met goede

betrouwbaarheid en validiteit, die geschikt zijn om te screenen op activiteiten- en participatieproblemen. De aldus gevonden meetinstrumenten hoeven niet perse ook geschikt te zijn om veranderingen in deze problemen over de tijd te meten. In dit hoofdstuk worden de meetinstrumenten dus beoordeeld op hun vermogen om problemen op de voor MS relevante activiteiten- en participatiegebieden te kunnen vaststellen.

#### 4.1 Problemen bij activiteiten en participatie

##### Inleiding

De gevolgen van MS zijn zeer divers en kunnen leiden tot problemen bij het dagelijks functioneren op alle mogelijke terreinen, zoals zelfverzorging, mobiliteit, arbeid en vrije tijdsbesteding. De uitgangsvraag die bij het opstellen van de richtlijn werd geformuleerd was: Welke (screenings)methode moet worden toegepast om problemen bij activiteiten en participatie bij mensen met MS te herkennen en in welke fase van de ziekte?

##### Samenvatting van de literatuur

Ter beantwoording van deze vraag zijn uit de literatuursearch 20 artikelen geselecteerd op titel en abstract. De wetenschappelijke onderbouwing is uiteindelijk gebaseerd op vragenlijsten waar Nederlandse versies van bestaan, namelijk de Extended Barthel Index (EBI), de Functional Independence Measure (FIM), Guy's Neurological Disability Scale (GNDS), de MS Impact Profile (MSIP) en de Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS). De belangrijkste kenmerken van deze meetinstrumenten zijn in tabel 1 samengevat. Zes meetinstrumenten zijn geëxcludeerd omdat daar geen Nederlandse versies van bestaan. Dit zijn de volgende vragenlijsten: MS Symptom and Impact Diary (MSSID), RAYS kwaliteit van leven schaal (RAYS), Patient-Reported outcome Indices for Multiple Sclerosis (PRIMUS), Physical Activity in people with chronic neurological conditions (PADS-R), Impact of Multiple Sclerosis Scale (IMSS), Multiple Sclerosis International Quality of Life (MSQoL). Daarnaast zijn 4 studies geëxcludeerd omdat deze na lezen van de full-tekst niet relevant bleken te zijn voor de beantwoording van deze vraag of geen meerwaarde had voor de wetenschappelijke onderbouwing (Costelloe 2008, Dallmeijer 2005, Fraser 2007, Van der Linden 2005).

Uiteindelijk is de wetenschappelijke onderbouwing gebaseerd op 10 artikelen. De resultaten worden hieronder per screeningmethode samengevat.

**Tabel 1: Instrumenten, activiteiten en participatie MS**

Beschrijving	Populaties	Klinimetrische eigenschappen
<b>(E)BI</b> Extended Barthel Index (Marolf 1996)		
<p><i>Domeinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Basisfuncties</li> <li>- Activiteiten</li> </ul> <p><i>Items</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 16</li> </ul> <p><i>Itemscores</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-4</li> </ul> <p><i>Subschalen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fysiek (10 items)</li> <li>- Cognitief (6 items)</li> </ul> <p><i>Totaalscore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- optellen itemscores.</li> </ul> <p><i>Interpretatie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-- Hogere score → onafhankelijker en minder behoefte aan hulp.</li> </ul>	<p><i>N=100</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 53,7 leeftijd (SD 12,0) jaar</li> <li>- 59% vrouwen</li> <li>- 3% RRMS, 72% chronisch progressieve MS, 25 relapsing progressieve MS</li> <li>- EDSS 6,9 (Range 1-9,5)</li> </ul>	<p><i>Convergente validiteit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EBI met :</li> <li>- FIM: <math>r &gt; 0,97</math></li> <li>- EDSS: <math>r = -0,76</math></li> </ul> <p><i>Relatieve responsiviteit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FIM: 68% no change, 25% improved, 7% got worse</li> <li>- EBI: 71% no change, 25% improved, 4% got worse</li> <li>- EDSS: 95% no change, 4% improved, 1% got worse</li> </ul>

<b>FIM</b> Functional Independence Measure (Brosseau 1994)		
<p><i>Domeinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- activiteiten</li> </ul> <p><i>Items</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18</li> </ul> <p><i>Itemscores</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-7</li> </ul> <p><i>Subschalen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Motorisch</li> <li>- Cognitief</li> </ul> <p><i>Subschaalscore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- optellen itemscores</li> </ul> <p><i>Totaalscore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- optellen itemscores</li> </ul> <p><i>Interpretatie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hogere score → onafhankelijker en minder behoefte aan hulp.</li> </ul>	<p><i>N=81</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 50,2 leeftijd (SD 13) jaar</li> <li>- 53% vrouwen</li> <li>- 44% oupatients, 56% inpatients</li> <li>- EDSS 6,1</li> </ul>	<p><i>Convergente validiteit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- correlatie FIM met</li> <li>- EDSS: <math>r=0,91</math></li> </ul> <p><i>Interne consistentie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cronbach's alfa: <math>&gt;0,94</math></li> </ul> <p><i>Betrouwbaarheid</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ICC: 0,83</li> <li>- Kappa</li> <li>- zelfverzorging 0,56 – 0,7</li> <li>- sphincter controle 0,5 – 0,62</li> <li>- mobiliteit 0,54 – 0,63</li> <li>- communicatie 0,15 – 0,53)</li> <li>- cognitie 0,14 – 0,31</li> </ul>

<b>GNDS</b> Guys Neurological Disorder Scale (Rossier 2002)		
<b>Domeinen</b> - Lichaamsfuncties - Activiteiten  <b>Items</b> - 12  <b>Itemscores</b> - 0 - 5  <b>Subschalen</b> - 12  <b>Subschaalscore</b> - Itemscore  <b>Totaalscore</b> - Optellen itemscores  <b>Interpretatie</b> - Hogere score → meer problemen	- N=22 - outpatient rehabilitation centre - 50% vrouwen - leeftijd 53,7 (SD 7,4) jaar - EDSS 8,3 - N=21 - outpatients - 86% vrouwen - leeftijd 52,0 (SD 12,8) jaar - EDSS 6,2.	<b>Convergente validiteit</b> - GNDS met - EDSS: $r = 0,64$ - BI: $r = -0,76$  <b>Betrouwbaarheid</b> - Test-hertest: $r = 0,69-0,99$

<b>MSIP</b> Multiple Sclerosis Impact Profile (Wynia 2008) <a href="http://www.ms-anders.nl/user/MSIP%20volledige%20proefschrift.pdf">www.ms-anders.nl/user/MSIP%20volledige%20proefschrift.pdf</a>		
<b>Subschalen</b> - Muscle&movement functions - Excretion&reproductive functions - Mental functions - Basic movement activities - ADL - Participation in life situations - Environmental factors  <b>Subschaalscore</b> - itemscore  <b>Totaalscore</b> - optellen items  <b>Interpretatie</b> - Hogere score → meer problemen	N=530 - leeftijd 50 (SD 11) jaar - 71% vrouwen	<b>Divergente validiteit</b> - Scores PPMS > RRMS  <b>Interne consistentie</b> - Cronbach's alfa: 0,8 – 0,91  <b>Betrouwbaarheid</b> - Test-hertest: ICC 0,89 – 0,97

<b>MSIS:</b> Multiple Sclerosis Impact Scale <a href="http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-2377-8-2-S1.doc">http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-2377-8-2-S1.doc</a>		
<b>Domeinen</b> - participatie - QoL  <b>Items</b> - 29  <b>Itemscores</b>	N=172 (McGuigan 2004) - leeftijd 44 (SD 11,6) jaar - 71% vrouwen - 53% RRMS, 32% SPMS, 15% PPMS - EDSS 4,4  N=102 (McGuigan 2004)	<b>Convergent validiteit</b> - Correlatie MSIS <sub>fysiek</sub> met - EDSS : $r=0,63, 0,68, 0,704$ - LHS : $r=0,843$ - MSFC : $r=-0,53, 0,577$ - GNDS : $r=0,79$  <b>Divergente validiteit:</b> <0,12



<p>- 1-5</p> <p><i>Subschalen</i></p> <p>- fysieke impact</p> <p>- psychologische impact</p> <p><i>Subschaalscore</i></p> <p>- optellen itemscores</p> <p><i>Totaalscore</i></p> <p>- optellen itemscores</p> <p><i>Interpretatie</i></p> <p>- hogere score → meer impact</p>	<p>- 66% vrouwen</p> <p>- 59% RRMS, 36% SPMS, 5% PPMS</p> <p>- EDSS 3,9 (Range 0-7,5)</p> <p><i>N= 200 (Hoogervorst 2004)</i></p> <p>- leeftijd 44,7 (SD 11,2) jaar</p> <p>- 63% vrouwen</p> <p>- 54% RRMS, 31% SPMS, 16% PPMS</p> <p>- EDSS 4,0 (Range 2,5-6,0)</p> <p><i>N= 248 (Gray 2009)</i></p> <p>- leeftijd 49,1 (SD12,4) jaar</p> <p>- 66,7% vrouwen</p> <p>- 58% RRMS, 35% SPMS, 7% PPMS</p> <p>- EDSS 4,6 (Range 0-9,5)</p> <p><i>N=214 (Costelloe 2007)</i></p> <p>- 64,9% RRMS, 31,8% SPMS, 3,3% PPMS</p> <p>- EDSS Range 0-8,5</p>	<p>- Correlatie MSIS<sub>fysiek</sub> met</p> <p>- BDI: <math>r=0,399</math></p> <p>- Correlatie MSIS<sub>psychologisch</sub> met</p> <p>- EDSS: <math>r&lt;0,1; 0,12; 0,22</math></p> <p>- MSFC: <math>r&lt;0,1; -0,30</math></p> <p>- GNDS: <math>r=0,58</math></p> <p><i>Interne consistentie</i></p> <p>- MSIS<sub>fysiek</sub></p> <p>- Cronbach's alfa <math>&gt;0,89, 0,93</math></p> <p>- MSIS<sub>psychologisch</sub></p> <p>- Cronbach's alfa <math>0,93</math></p> <p><i>Betrouwbaarheid</i></p> <p>- Geen gegevens</p> <p><i>Responsiviteit</i></p> <p>- <math>\Delta</math>EDSS vs <math>\Delta</math>MSIS<sub>totaal</sub> <math>r=0,9</math></p> <p>- Klinisch relevante verandering</p> <p>- EDSS 0-5: 7</p> <p>- EDSS 5,5-8: 8</p>
---	--	---

(E)BI, Extended Barthel Index;  
EDSS, Expanded Disability Status Scale;  
ES, effect sizes;  
FIM, Functional Independent Measure  
GNDS, Guys Neurological Disorder Scale;  
MS, multiple sclerosis;  
MSFC, Multiple Sclerosis Functional Composite;

MSIP, Multiple Sclerosis Impact Profile;  
MSIS, Multiple Sclerosis Impact Scale;  
PPMS, primary progressive MS;  
QoL, quality of life;  
RRMS, relapsing remitting MS;  
SD, standard deviatie;  
SPMS, secondary progressive MS;  
ROC, receiver operating characteristic

### Extended BI

De Barthel Index is een veelgebruikt schaal om de behoefte aan zorg bij patiënten te meten. Omdat bij de Barthel Index geen aandacht is voor communicatieve en cognitieve beperkingen en de scores van andere meetinstrumenten, die wel communicatieve en cognitieve beperkingen meten (onder andere de FIM), moeilijk te berekenen zijn, is de Extended Barthel Index ontwikkeld. De eerste 15 items van de EBI zijn identiek aan de FIM, maar het score systeem is eenvoudiger (Marolf 1996). Ook is een item over visus/neglect toegevoegd. De klinimetrische eigenschappen van de EBI zijn onderzocht bij 100 personen met MS (Marolf1996). De convergente validiteit wordt ondersteund. Er zijn geen gegevens over interne consistentie en betrouwbaarheid beschikbaar. Er zijn aanwijzingen dat de schaal veranderingen in de tijd kan meten.

### 15 FIM

De FIM evalueert het functioneren van de patiënt in 18 verschillende ADL activiteiten. Elk item wordt gescoord aan de hand van een gestandaardiseerd protocol. Brosseau et al (1994) hebben de betrouwbaarheid en validiteit onderzocht van de Functional Independence Measure (FIM) bij 81 mensen met MS. De convergente validiteit wordt ondersteund door de resultaten. De interne consistentie is hoog. Voor de items, met uitzondering van het cognitieve item, is de test hertest betrouwbaarheid redelijk tot goed.

### GNDS

5 De Guy's Neurological Disability Scale (GNDS) is ontwikkeld als een eenvoudig, gebruiksvriendelijk meetinstrument voor het meten van de relevante beperkingen die zich bij MS kunnen voordoen (Sharrack 1996). De klinimetrische eigenschappen zijn onderzocht in twee kleine groepen van 22 en 21 mensen met MS (Rossier 2002). De convergente validiteit wordt door de resultaten ondersteund. De test-hertest betrouwbaarheid lijkt goed.

### MSIP

10 De Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIP) is een vragenlijst die vier domeinen van het ICF-model meet (Wynia 2008a). Bij de ontwikkeling zijn items uit bestaande meetinstrumenten verzameld en aangevuld met items aangedragen door experts en patiënten. Deze vragenlijst scoort de aanwezigheid van een functioneringsprobleem en vervolgens de beleving hiervan. De finale itemselectie vond plaats met een factoranalyse. De klinimetrische eigenschappen  
15 zijn onderzocht bij 530 mensen met MS (Wynia 2008a, Wynia 2008b). De convergente en divergente validiteit worden ondersteund; alleen de validiteit van de subschaal "omgevingsfactoren" kon onvoldoende worden aangetoond. De interne consistentie is hoog. De test-hertest betrouwbaarheid is goed. Responsiviteit is niet onderzocht.

### MSIS-29

20 De MSIS-29 is een zelfrapportage vragenlijst die de fysieke (MSISfysiek, 20 items) en psychologische impact (MSISpsych, 9 items) van MS meet (Hobart 2001). De 29 items zijn gebaseerd op advies van experts, review van literatuur en interviews met patiënten. De klinimetrische eigenschappen zijn onderzocht in 5 verschillende populaties met in totaal 936  
25 deelnemers (Tabel 1) (McGuigan 2004, Hoogervorst 2004, Costelloe 2007, Gray 2009). Voor de MSISfysiek is de convergente validiteit met andere fysiek georiënteerde meetinstrumenten voldoende aangetoond; voor de beoordeling van de divergente validiteit zijn onvoldoende gegevens voorhanden. Voor de MSISpsych is de divergente validiteit met de fysiek georiënteerde meetinstrumenten voldoende aangetoond; voor de beoordeling van  
30 de convergente validiteit zijn onvoldoende gegevens voorhanden. De interne consistentie van zowel de MSISfysiek als de MSISpsych is hoog. Voor de beoordeling van de betrouwbaarheid zijn geen gegevens voorhanden. Eén studie heeft gekeken naar de responsiviteit en de minimaal relevante klinische verandering bepaald.

### 35 **Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	Het lijkt waarschijnlijk dat de MSIS-29 valide en intern consistent is bij mensen met MS. <i>C McGuigan 2004, Hoogervorst 2004, Gray 2009</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de FIM intern consistent en valide is, maar dat de hertest betrouwbaarheid op itemniveau sterk wisselt per item. <i>C Brosseau 1994</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de EBI en FIM even valide zijn, maar dat de EBI eenvoudiger is af te nemen en minder tijd kost.  <i>C Marolf 1996</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de GNDS een valide en betrouwbaar instrument is om de beperkingen te meten bij mensen met MS.  <i>C Rossier 2002</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de MSIP intern consistent, valide (met uitzondering van de subschaal omgevingsfactoren) en betrouwbaar is.  <i>C Wynia 2008a, Wynia 2008b</i>
-----------------	--

### Overige overwegingen

5

Hoewel meerdere meetinstrumenten valide en betrouwbaar zijn, zijn de items van de MSIS 29 en de MSIP het meest zorgvuldig gekozen. Beide meetinstrumenten bevatten ook items over lichaamsfuncties. Desondanks ontbreken er relevante items. In de MSIP ontbreekt een item over slikken. In de MSIS-29 ontbreken items over communicatie, slikken en seksualiteit.

10

Er is gezocht naar ziekte-specifieke meetinstrumenten om te screenen op activiteiten- en participatieproblemen bij patiënten met MS. In de literatuur zijn naast deze MS-specifieke meetinstrumenten nog andere, generieke meetinstrumenten beschikbaar die klinimetrisch goed onderzocht zijn in andere of gemengde diagnosegroepen. Magasi en Post voerden een review uit naar de klinimetrische eigenschappen van participatiemeetinstrumenten (magasi2010). Uit deze review blijkt dat de ICF Measure of Activity and Participation – Screener (IMPACT-S) en de Impact op Participatie en Autonomie vragenlijst (IPA) (Vazirinejad 2003) toepasbaar zijn in Nederland, en geschikt lijken voor MS omdat de vragen niet te complex zijn voor patiënten met cognitieve stoornissen. Met het Disability and Impact Profile (DIP) (Laman1994) en de Canadian Occupational Performance Measure (COPM) (Dedding 2004) kunnen op betrouwbare en valide wijze activiteiten- en participatieproblemen worden gemeten. De domeinen en items van een ander generiek meetinstrument, het Revalidatie Activiteiten Profiel (RAP) (Bennekom 1995a, Bennekom1995b), worden door meerdere revalidatie-instellingen en revalidatieafdelingen van verpleeghuizen gebruikt om op gestructureerde wijze de activiteiten en participatie van een patiënt uit te vragen.

15

20

25

30

Met deze generieke meetinstrumenten kunnen activiteiten- en participatieproblemen in de volle breedte worden gemeten. Dit heeft als grote voordeel dat ze bij vele aandoeningen gebruikt kunnen worden. Ook voor patiënten met MS zullen ze, gezien de grote verscheidenheid aan activiteiten- en participatieproblemen die zich bij MS kunnen voordoen, goed bruikbaar zijn. Dit betekent dat in settings waarin patiënten met verschillende diagnoses worden behandeld weloverwogen gekozen kan worden voor een generiek

meetinstrument, zodat daar een ruimere ervaring mee opgedaan kan worden. Ook in settings waar relatief weinig patiënten met MS worden behandeld kan dus gekozen worden voor een generiek meetinstrument.

- 5 Door de focus op meetinstrumenten voor screening op activiteiten- en participatieproblemen wordt geen overzicht gegeven van alle bruikbare en geschikte meetinstrumenten op deelgebieden. Het meten op deze deelgebieden kan zeer relevant zijn omdat er vaak gedetailleerder gemeten wordt, of omdat het deelgebied nauwelijks aandacht krijgt in de generieke meetinstrumenten. Voor vele activiteiten en participatiegebieden zijn klinimetrisch  
10 goed onderzochte, gedetailleerde meetinstrumenten beschikbaar. Veelal zijn deze meetinstrumenten in brede populaties toepasbaar. Bij behoefte aan deze meetinstrumenten zal specifiek literatuuronderzoek verricht moeten worden.

### Aanbevelingen

1. Bij mensen met MS gaat de voorkeur uit naar de MSIS-29 of de MSIP voor ziektespecifieke screening op problemen in voor MS relevante domeinen van de ICF.
2. Bij mensen met MS valt te overwegen generieke meetinstrumenten, zoals IMPACT-S, IPA of RAP, te gebruiken voor screening op problemen in de verschillende domeinen van de ICF.
3. Bij mensen met MS dient voor het screenen op problemen in specifieke activiteiten- en participatiegebieden gebruik gemaakt te worden van specifieke meetinstrumenten. Met name screening met betrekking tot slikken ontbreekt in de generieke lijsten.

15

### Literatuur

1. Bennekom CA van, Jelles F, Lankhorst GJ. Rehabilitation Activities Profile: the ICIDH as a framework for a problem-oriented assessment method in rehabilitation medicine. *Disabil Rehabil* 1995a; 17:169-175.
- 20 2. Bennekom CA van, Jelles F, Lankhorst GJ, Bouter LM. The Rehabilitation Activities Profile: a validation study of its use as a disability index with stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1995b; 76:501-507.
3. Brosseau L.W. (1994). The inter-rater reliability and construct validity of the functional independence measure for multiple sclerosis subjects. *Clinical Rehabilitation* 8[2], 107-115.
- 25 4. Costelloe L, O'Rourke K, Kearney H, McGuigan C, Gribbin L, Duggan M, et al. (2007). The patient knows best: significant change in the physical component of the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29 physical). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78[8], 841-844.
- 30 5. Costelloe L, O'Rourke K, McGuigan C, Walsh C, Tubridy N, Hutchinson M, et al. (2008). The longitudinal relationship between the patient-reported Multiple Sclerosis Impact Scale and the clinician-assessed Multiple Sclerosis Functional Composite. *Multiple Sclerosis* 14[2], 255-258.
6. Dallmeijer AJ, Dekker J, Roorda LD, Knol DL, van Baalen B, de Groot, V, et al. (2005) Differential item functioning of the Functional Independence Measure in higher performing neurological patients.[see comment]. *Journal of Rehabilitation Medicine* 37[6], 346-352.
- 35 7. Dedding, C., Cardol, M., Eyssen, I.C.J.M., Dekker, J., Beelen, A. Validity of the Canadian occupation performance measure: a client-centred outcome measurement. *Clinical Rehabilitation*: 18, 2004, nr. 6, p. 660-667.
- 40 8. Doward LC, McKenna SP, Meads DM, Twiss J, Eckert BJ, Doward LC, et al. (2009) The development of patient-reported outcome indices for multiple sclerosis (PRIMUS). *Multiple Sclerosis* 15[9], 1092-1102.

9. Fraser C, McGurl J, Fraser C, McGurl J. (2007). Psychometric testing of the Americanized version of the Guy's Neurological Disability Scale. *Journal of Neuroscience Nursing* 39[1], 13-19.
- 5 10. Gray O, McDonnell G, Hawkins S, Gray O, McDonnell G, Hawkins S. (2009). Tried and tested: the psychometric properties of the multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) in a population-based study. *Multiple Sclerosis* 15[1], 75-80.
11. Greenhalgh J, Ford H, Long AF, Hurst K, Greenhalgh J, Ford H, et al. (2004) The MS Symptom and Impact Diary (MSSID): psychometric evaluation of a new instrument to measure the day to day impact of multiple sclerosis.[see comment]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75[4], 577-582.
- 10 12. Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R et al. (2001). The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain* 124: 692-73.
13. Hoogervorst EL, Zwemmer JN, Jelles B, Polman CH, Uitdehaag BM, Hoogervorst ELJ, et al. (2004). Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): relation to established measures of impairment and disability. *Multiple Sclerosis* 10[5], 569-574.
- 15 14. Kayes NM, Schluter PJ, McPherson KM, Taylor D, Kolt GS, Kayes NM, et al. (2009). The Physical Activity and Disability Survey -- Revised (PADS-R): an evaluation of a measure of physical activity in people with chronic neurological conditions. *Clinical Rehabilitation* 23[6], 534-543.
- 20 15. Laman H, Lankhorst GJ. Subjective weighting of disability: an approach to quality of life assessment in rehabilitation. *Disabil Rehabil* 1994; 16:198-204.
16. Magasi S, Post MW. A comparative review of contemporary participation measures' psychometric properties and content coverage. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91:S17-S28.
17. Marolf M.V.V. (1996) Evaluation of disability in multiple sclerosis patients: A comparative study of the functional independence measure, the extended Barthel Index and the Expanded Disability Status Scale. *Clinical Rehabilitation* 10[4], 309-313.
- 25 18. McGuigan C, Hutchinson M, McGuigan C, Hutchinson M. (2004). The multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) is a reliable and sensitive measure. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75[2], 266-269.
- 30 19. McMillan L, Moore KA, McMillan L, Moore KA. (2006). The development and validation of the impact of multiple sclerosis scale and the symptoms of multiple sclerosis scale. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 87[6], 832-841.
20. Rossier P, Wade DT, Rossier P, Wade DT. (2002). The Guy's Neurological Disability Scale in patients with multiple sclerosis: a clinical evaluation of its reliability and validity. *Clinical Rehabilitation* 16[1], 75-95.
- 35 21. Rotstein Z, Barak Y, Noy S, Achiron A, Rotstein Z, Barak Y, et al. (2000). Quality of life in multiple sclerosis: development and validation of the 'RAYS' scale and comparison with the SF-36. *International Journal for Quality in Health Care* 12[6], 511-517.
22. Simeoni M.C.A. (2008) Validation of the multiple sclerosis international quality of life questionnaire. *Multiple Sclerosis* 14[2], 219-230.
- 40 23. van der Linden FA, Kragt JJ, Klein M, van der Ploeg HM, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. (2005). Psychometric evaluation of the multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) for proxy use. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76[12], 1677-1681.
24. Vazirinejad R, Lilley JM, Ward CD. The 'Impact on Participation and Autonomy': acceptability of the English version in a multiple sclerosis outpatient setting. *Mult Scler*. 2003 Dec;9(6):612-5.
- 45 25. Walker N, Mellick D, Brooks CA, Whiteneck GG, Walker N, Mellick D, et al. (2003). Measuring participation across impairment groups using the Craig Handicap Assessment Reporting Technique. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 82[12], 936-941.
- 50 26. World Health Organization, International Classification of Functioning, Disability and Health, World Health Organization, Geneva, 2001. <http://www3.who.int/icf/icftemplate.cfm>.
27. Wynia K, Middel B, van Dijk JP, de RH, De KJ, Reijneveld SA, et al (2008). The Multiple Sclerosis impact Profile (MSIP). Development and testing psychometric properties of an ICF-based health measure. *Disability & Rehabilitation* 30[4], 261-274.

28. Wynia K, Middel B, de RH, van Dijk JP, de Keyser JH, Reijneveld SA, et al. (2008). Stability and relative validity of the Multiple Sclerosis Impact Profile (MSIP). *Disability & Rehabilitation* 30[14], 1027-1038.
28. IPA: [www.nivel.nl/pdf/INT-vragenlijstIPA.pdf](http://www.nivel.nl/pdf/INT-vragenlijstIPA.pdf).

5

## 4.2 Screening van cognitieve stoornissen

### Inleiding

10 In de knelpuntenanalyse kwam sterk naar voren dat mensen met MS vaak kampen met cognitieve stoornissen en dat deze onvoldoende en vaak te laat worden onderkend. De uitgangsvraag die bij het opstellen van de richtlijn werd geformuleerd was: Welke (screenings)methode moet worden toegepast om cognitieve stoornissen te herkennen bij mensen met MS en in welke fase van de ziekte?

15

Cognitieve stoornissen komen bij 43-70% van de mensen met MS voor (Benedict 2006, Peyser 1990, Rao 1991), waarbij er cognitieve stoornissen geobjectiveerd worden op het gebied van de snelheid van informatieverwerking, leren en geheugen, uitvoerende controlefuncties (abstractievermogen, cognitieve flexibiliteit en planning en organisatie van handelen) en visuele perceptuele en visuospatiële functies (Wishart 1997, Zakzanis 2000, Chiaravalloti 2008). Een lage snelheid van informatieverwerking en geheugenbeperkingen hebben de hoogste prevalentie (Benedict 2006). Een lage snelheid van informatieverwerking wordt beschouwd als een centraal probleem bij MS, vanwege de negatieve weerslag op andere cognitieve functies (Chiaravalloti & Deluca 2008, Denney 2004).

20

25 Bij neuropsychologisch onderzoek worden vaak cognitieve stoornissen vastgesteld. Het percentage dat uiteindelijk een dementie ontwikkelt, is echter klein (5-10%). Desalniettemin, de invloed van cognitieve stoornissen op de kwaliteit van leven is, ook bij milde ernst, groot (Chiaravalloti 2008). De stoornissen kunnen leiden dikwijls tot beperkingen op het gebied van arbeid en daarmee tot een verminderde deelname aan het maatschappelijk leven (Rao 1991, Benedict 2005).

30

Gezien het bovenstaande mag het dan ook niet verwonderen dat er in de klinische praktijk veel behoefte is aan de vaststelling van cognitieve problematiek. Afhankelijk van de hulpvraag van de patient, zijn omgeving en eventueel die van behandelaars in een

35 behandelteam kan diagnostiek duidelijkheid verschaffen of er uberhaupt sprake is van cognitieve stoornissen. Maar ook kan diagnostiek een indruk geven van de aard van deze stoornissen, de impact op het functioneren en de invloed van allerlei persoonlijke en contextuele variabelen, die ingang bieden bij een eventuele behandeling. Het uiteindelijke doel is om patiënt weer in staat te stellen optimaal te functioneren in de maatschappij, en de

40 kwaliteit van leven van zowel de patient als mantelzorger te vergroten.

35

40

### Samenvatting van de literatuur

45 Voor de beantwoording van de vraag 'Welke (screenings)methode moet worden toegepast om cognitieve stoornissen te herkennen en in welke fase van de ziekte?' werden uit circa 300 artikelen 11 relevante artikelen geselecteerd op basis van het abstract. Zeven daarvan

werden na beoordeling van het volledige artikel geëxcludeerd: één niet-systematische review (Benedict 2007), twee artikelen waarin testen worden beschreven die in Nederland niet gebruikt worden (Basso 1996, Solari 2002), één waarin de MMSE wordt gebruikt om cognitieve stoornissen op te sporen (Beatty 1990), een verslag van een consensus-bijeenkomst (Benedict 2002) en twee artikelen waarin de ontwikkeling van een testbatterij en vragenlijst beschreven worden (Rao 1990, Benedict 2003). De laatstgenoemde 3 artikelen zijn in de tekst gebruikt ter inleiding van de validatieartikelen, maar niet in de wetenschappelijke onderbouwing. Daarvoor zijn 4 studies gebruikt.

10 In de literatuur is een drietal type instrumenten te onderscheiden:

1. Zelfrapportage vragenlijsten; waarbij de patiënt zelf aangeeft welke cognitieve klachten worden ervaren. Ook zijn er proxy-vragenlijsten, waarbij een naaste van de patiënt aangeeft of er cognitieve klachten zijn. Het voordeel van dit type vragenlijsten is dat zij een goed idee geven van wat door de persoon met MS wordt beleefd, hetgeen vanuit het perspectief van kwaliteit van leven, als zeer belangrijk moet worden beschouwd. Anderzijds is de samenhang tussen cognitieve klachten en cognitieve stoornissen gering. Personen die klachten hebben, hebben niet altijd stoornissen en vice versa. Wanneer gezocht wordt naar cognitieve stoornissen, is dit niet de meest voor de hand liggende methode. Studies waarin zelfrapportage vragenlijsten werden gebruikt, werden alleen geselecteerd wanneer er in de studie specifiek onderzoek werd verricht naar de bruikbaarheid ervan bij het screenen op cognitieve stoornissen.
2. Neurocognitieve tests; om cognitieve stoornissen te objectiveren.
3. Gestructureerde observatiemethoden waarbij het handelen van de persoon met het probleem procesmatig wordt geanalyseerd. Deze methoden richten zich op de analyse van cognitieve vaardigheden en de invloed van cognitieve stoornissen op het functioneren. Met name worden deze methodes gebruikt bij het beoordelen van activiteiten uit het dagelijks leven, zoals het bereiden van een maaltijd, winkelen of tuinieren. Deze methoden zijn niet meegenomen in de wetenschappelijke onderbouwing omdat deze zich niet primair richten op het vaststellen van cognitieve stoornissen, en daarmee niet onder de opdracht van deze richtlijn valt.

Benedict et al (2004) onderzochten de bruikbaarheid en validiteit van een 15-item zelf-rapportage vragenlijst, de "MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ)" voor het identificeren van cognitieve stoornissen bij mensen met MS. De MSNQ werd getest in een cohort van 85 mensen met MS en 40 gezonde controles, gematched op leeftijd, opleiding, etniciteit en geslacht. De vragenlijst werd ingevuld door de deelnemers en door 53 naasten (in de meeste gevallen de echtgenoot) van de patiënten. Daarnaast werd bij de deelnemers een neuropsychologische testbatterij afgenomen. De test-hertest correlatie tussen de MSNQ en de testbatterij was hoog: 0,90 voor de patiëntenvragenlijst en 0,93 voor de informantenvragenlijst. Indien het afkappunt voor de patiëntenvragenlijst werd gelegd boven een score van 24 werd 68% van de patiënten correct geclassificeerd, bij een score boven 22 was dit 85% (sensitiviteit 87%, specificiteit 84%). De interne consistentie van de vragenlijst was goed met een Cronbach's alpha van 0,94 voor patiënten en 0,84 voor

controles. Een vals-positieve classificatie bleek vooral op te treden bij verhoogde scores op de “Beck depression inventory”.

Een veelgebruikte screeningsmethode voor het opsporen van cognitieve stoornissen bij mensen met MS is ontwikkeld door Rao (1990); de “Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests” (BRBNT). Deze bestaat uit testen die een beroep doen op het verbaal geheugen (Selective Reminding Test), het visueel geheugen (10/36 Spatial Recall Test), aandacht, concentratie en snelheid van informatieverwerking (Symbol Digit Modalities Test en Paced Auditory Serial Addition Test 2.0 en 3.0), en woordvloeiendheid (Word List Generation). Afname vergt circa 30 minuten.

Portaccio (2009) onderzochten in een cross-sectionele studie bij 116 mensen met RRMS een verkorte versie van de BRBNT als screeningsinstrument om cognitieve stoornissen op te sporen. Op basis hiervan werd een algoritme ontwikkeld, waarbij werd gestart met de “Paced Auditory Serial Addition Test 3.0 (PASAT)”. Indien deze niet afwijkend was, werd de “Symbol Digit Modalities Test” (SDMT) afgenomen. Indien de SDMT niet afwijkend was, werd deze gevolgd door de “Selective Reminding Test (SRT). Het voorgestelde algoritme heeft een sensitiviteit van 94%, een specificiteit van 84%, een positief voorspellende waarde van 83%, een negatief voorspellende waarde van 95% en een nauwkeurigheid van 89%. De afnameduur van deze verkorte versie van de BRBNT is 5 tot 15 minuten.

Omdat de cognitieve stoornissen bij MS specifieke domeinen betreffen en de afwijkingen subtiel kunnen zijn wordt in een review (Benedict 2002) een aanbeveling gedaan voor een testbatterij, die als basis kan dienen voor neuropsychologisch onderzoek in de klinische praktijk, namelijk de “Minimal assessment of cognitive functions in MS (MACFIMS)”. De MACFIMS is samengesteld door een expertgroep uit de Verenigde Staten en bestaat uit zeven testen die betrekking hebben op de vijf cognitieve domeinen die bij mensen met MS frequent zijn aangedaan, namelijk snelheid van informatieverwerking (Symbol Digit Modalities Test; Paced Auditory Serial Addition Test 2.0 en 3.0), leren en geheugen (California Verbal Learning Test, second edition; Brief Visuospatial Memory Test-Revised), executief functioneren (Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test), visuospatiële waarneming (Benton Judgment of Line Orientation Test) en woordvloeiendheid (Controlled Oral Word Association Test). De afnameduur is circa 90 minuten.

De MACFIMS is gevalideerd in een groep van 291 mensen met MS (gemiddelde leeftijd 45 jaar, 78% vrouwen, 69% “relapsing-remitting” MS) die werden vergeleken met 56 gezonde controles (gemiddelde leeftijd 44 jaar, 75% vrouwen) (Benedict 2006). Op alle MACFIMS-testen scoorden mensen met MS significant lager dan de gezonde personen. Bij 59,5% was er sprake van afwijkende resultaten op 2 of meer testen. De groep met personen met RRMS scoorde consequent lager op alle 11 variabelen dan de personen met SPMS. De testen voor snelheid van informatieverwerking en geheugen bleken het sensitiefst .

In een cross-sectionele studie onder 65 mensen met MS (72% relapsing-remitting) en 46 gezonde vrijwilligers werd de sensitiviteit van de BRBNT en de MACFIMS vergeleken (Strober 2009). Deze was min of meer gelijk: De predictiegraad van de BRBNT bedroeg 79% en van de MACFIMS 83%.



In de literatuursearch werd niet specifiek gezocht naar in welke fase van de ziekte er gescreend moet worden op cognitieve stoornissen bij mensen met MS. De geselecteerde literatuur geeft hier geen duidelijk antwoord op.

## 5 Conclusies

<b>Niveau 3</b>	<p><b>Er zijn aanwijzingen dat de “Minimal assessment of cognitive functions in MS (MACFIMS)” mensen met MS goed kan onderscheiden van gezonde controlepersonen, en ook een goed onderscheidend vermogen heeft voor relapsing-remitting en secundair progressieve MS.</b></p> <p><i>B Benedict 2006</i></p>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	<p><b>Er zijn aanwijzingen dat de MACFIMS en de BRBNT de aanwezigheid van cognitieve stoornissen bij mensen met MS even goed voorspellen.</b></p> <p><i>B Strober 2009</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	<p><b>Er zijn aanwijzingen dat de “MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ)” sensitief is voor cognitieve stoornissen bij mensen met MS, mits er geen depressieve klachten zijn.</b></p> <p><i>B Benedict 2004</i></p>
-----------------	--

### Overige overwegingen

- 10 Cognitieve stoornissen hebben een enorme negatieve invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt, en diens naasten. In enkele studies (bijvoorbeeld Wynia 2008) beschouwt men cognitieve stoornissen zelfs als het meest invaliderend. Zorgprofessionals zijn desondanks terughoudend bij het bespreken van eventuele cognitieve stoornissen, met name wanneer de diagnose net is gesteld. Een cross-sectionele studie (Heesen 2006) onder 133 personen
- 15 waarbij de diagnose recent was gesteld, laat echter zien dat voorlichting over het veelvuldig voorkomen van cognitieve stoornissen bij MS op prijs wordt gesteld en dat dit de onrust bij patiënten niet verhoogt.

#### Relatie met ziekte-ernst, ziekte duur en ziektebeloop

- 20 Uit diverse studies blijkt dat er slechts een matige associatie is tussen cognitieve stoornissen en het niveau van neurologische beperkingen gemeten met de EDSS (Chiaravalloti 2008, Zakzanis 2000, Sepulcre 2006). In een longitudinale studie (Amato 2001) waarin 45 MS patiënten en 65 controles na 10 jaar follow-up zijn vergeleken, bleek de de cognitieve problematiek toe te nemen met de ziekte duur. Stoornissen bleken vaak omvangrijker en
- 25 ernstiger wanneer er reeds bij aanvang van de ziekte cognitieve stoornissen werden vastgesteld (Amato 2001). Ook de studies van Benedict (2002, 2006) laten zien dat mensen met SPMS gemiddeld meestal slechter scoren op de MACFIMS dan mensen met RRMS. Samengevat kunnen cognitieve stoornissen in elke fase van de ziekte voorkomen, ongeacht ziekte-ernst, ziektebeloop en ziekte duur. Het is derhalve belangrijk om ook in alle fases van

de ziekte aandacht te hebben voor cognitieve stoornissen en eventueel te screenen op de aanwezigheid van cognitieve stoornissen.

### Onderzoek naar cognitieve stoornissen

5 Neuropsychologisch onderzoek is de gouden standaard om cognitieve stoornissen in kaart te brengen (Lezak 2004). Het bestaat onder meer uit een anamnese, heteranamnese, observaties en een testonderzoek. De tests die worden gebruikt in het onderzoek variëren sterk tussen centra, verantwoordelijke klinisch neuropsychologen en beschikbaar test-

10

### Een testbatterij voor mensen met MS

De BRBNT is de meest gebruikte batterij in MS onderzoek. Er is ook een Nederlandse vertaling, waarvan normen van 140 gezonde personen beschikbaar zijn (Boringa 2001). Een belangrijke tekortkoming voor de klinische praktijk is dat de geïncludeerde testen, m.u.v. de woordvlotheid, nauwelijks een beroep doen op het executief functioneren. Aangezien problemen met - abstraheren, cognitieve flexibiliteit en planning en organisatie van handelen - een hoge prevalentie kennen bij mensen met MS (Chiaravalloti & Deluca, 2008) is dit een belangrijke tekortkoming. De MACFIMS bevat daarentegen wel een aantal taken voor het executief functioneren, zoals de COWAT en Sorteertaak van de DKEFS. Daarnaast ontbreekt bij de BRBNT ook een test voor het visuospatieel functioneren, de Benton Judgement of Line Orientation Test, waarbij een significant aantal mensen met MS afwijkend scoort (Zakzanis 2000).

15

20

Porcaccio (2009) doet een voorstel voor een verkorte versie van de BRBNT; een algoritme met de PASAT, de mondelinge versie van de SDMT en SRT. Bij een onvoldoende prestatie bij de PASAT, hoeven tweeandere testen (SDMT, SRT) niet afgenomen te worden. Een dergelijk algoritme kan in de klinische praktijk niet neuropsychologisch onderzoek vervangen, omdat op deze manier een aantal domeinen van het cognitieve functioneren niet wordt onderzocht.

25

30

Samenvattend is de (verkorte) BRBNT niet geschikt om uitspraken te doen over het bestaan van cognitieve stoornissen bij een individu. Met name wordt het risico gelopen dat executieve functiestoornissen over het hoofd worden gezien. De MACFIMS is derhalve beter geschikt, maar er is geen validatiestudie naar de Nederlandse MACFIMS batterij verricht en voor zo ver wij weten ontbreekt de officiële uitgave van de Nederlandse vertaling van de Brief Visuospatial Memory Test-revised. Van alle overige taken zijn wel Nederlandse uitgaven beschikbaar. Nederlandse normeringen ontbreken echter van een aantal niet-verbale testen uit de MACFIMS batterij. Het is echter te verdedigen om de Amerikaanse normen van deze taken te gebruiken voor de Nederlandse MS populatie. Daarnaast zijn er ook diverse andere vergelijkbare valide en betrouwbare neuropsychologische testen beschikbaar in Nederland die bruikbaar zijn bij mensen met MS.

35

40

Met uitzondering van de COWAT, die een beroep doet op o.a. woordvlotheid, bevat de MACFIMS geen taaltesten. Er is nagenoeg geen onderzoek gedaan naar taalstoornissen bij MS. De klinische ervaring leert dat afasie zelden voorkomt bij MS. In vergelijking met

45

gezonde controlepersonen presteren MS-patiënten echter wel lager bij diverse onderdelen die een beroep doen op taal, zoals benoemen, auditief taalbegrip en woordvlotheid (Zakzanis 2000), maar dit zou een gevolg kunnen zijn van de algehele mentale vertraging.

5 Factoren die van invloed zijn op het cognitief functioneren

Er zijn diverse factoren samenhangend met MS die invloed kunnen hebben op het cognitief functioneren en tijdens de anamnese aan bod moeten komen. De belangrijkste zijn:

- fysieke factoren, zoals visuele en motorische beperkingen, pijn en urineweginfecties;
- medicatie- en middelengebruik, o.a. psychofarmaca, spasmolytica en (medicinale) cannabis;
- psychiatrische symptomen, waaronder depressie, angst, psychose en manische symptomen;
- vermoeidheid.

15 Benedict et al (2002) bevelen aan om zowel vermoeidheid als stemming routinematig te beoordelen tijdens een neuropsychologische screening bij mensen met MS.

Neuropsychologisch onderzoek kan belastend zijn voor mensen met MS. Er moet rekening worden gehouden met de belastbaarheid van de patiënt. Bij ernstig geïnvalideerde mensen met MS die slecht belastbaar zijn (bijv. verpleeghuispopulatie) dient afgewogen te worden of de te verwachten uitkomsten opwegen tegen de inspanningen en belasting.

Vragenlijsten en observatiemethoden om het cognitief functioneren in kaart te brengen

25 Uit het oogpunt van efficiëntie wordt er in de praktijk soms gebruikgemaakt van vragenlijsten om het cognitief functioneren in kaart te brengen. Het is echter belangrijk hierbij op te merken dat vragenlijsten geen vervanging zijn van neuropsychologisch testonderzoek, aangezien het gaat om het subjectieve cognitief functioneren en de samenhang tussen cognitieve klachten en cognitieve stoornissen, zoals die door cognitieve tests worden vastgesteld, gering is. Vragenlijsten zijn met name bruikbaar, indien de patiënt ziekteinzicht heeft en er niet van depressie, angst of vermoeidheid sprake is. Een in Nederland veelgebruikte vragenlijst is de Cognitive Failure Questionnaire (Ponds 2006), die gevalideerd is voor de Nederlandse populatie, zodat het niveau van ervaren cognitieve klachten van MS patiënten kan worden afgezet tegen gezonde personen.

35 De invloed van cognitieve stoornissen op activiteiten van het dagelijks leven kan in kaart worden gebracht middels een gestructureerde analyse c.q. observatie van het handelen met behulp van gestructureerde observatiemethoden. Er zijn hiervoor een drietal betrouwbare en valide instrumenten beschikbaar die gebruikt worden door ergotherapeuten, namelijk de Assessment of Motor and Process Skills (AMPS), Perceive, Recall, Plan and Perform Systeem (PRPP) en de Arnodottir Occupational therapy-ADL Neurobehavioral Evaluation (A-ONE).

40 De AMPS is een instrument voor het analyseren van procesmatige (en motorische) vaardigheden (Fisher 1999, Doble 1994), waarmee in onderzoek (Doble 1994) is aangetoond dat dit instrument differentieert tussen patiënten met MS en gezonde personen. Een analyse volgens het PRPP (Chapparo and Ranka 1997) wordt gebruikt om informatie-

5 verwerkingsprocessen in het brein te beschrijven. Voor het in kaart brengen van ADL-zelfstandigheid en gedragsneurologische stoornissen kan de A-ONE (Arnadottir 1990) gebruik worden. De A-ONE en het PRPP systeem zijn specifiek ontwikkeld voor het leggen van de relatie tussen cognitieve functies en vaardigheden en de verstoringen in het handelen.

#### Neuropsychologisch onderzoek tijdens exacerbaties

10 Er is nauwelijks onderzoek gedaan naar het cognitief functioneren tijdens en enige tijd na een exacerbatie van de ziekte. Foong (1998) onderzocht dertien MS-patiënten tijdens en zes weken na een exacerbatie. De patiënten presteerden tijdens de exacerbatie duidelijk slechter op diverse aandacht- en geheugentaken dan gezonde controlepersonen. Bij een follow-up meting verdwenen met name de aandachtstekorten, maar bleven de groepsverschillen ten aanzien van de onmiddellijke en uitgestelde reproductie van een verhaal. Deze resultaten suggereren dat aandachtsstoornissen tijdens een exacerbatie 15 samenhangen met voorbijgaande inflammatoire veranderingen en derhalve reversibel kunnen zijn. Ook medicatie die wordt voorgeschreven om een exacerbatie te bestrijden, methylprednisolon, kan zowel stemming als cognitief functioneren negatief beïnvloeden.

#### **Aanbevelingen**

1. Alle mensen met MS en hun naasten te informeren over de mogelijkheid dat er zich in de loop van jaren cognitieve stoornissen kunnen ontwikkelen. Bij patiënten die recent de diagnose hebben gekregen kan er worden beargumenteerd dit onderwerp te vermijden. In een later stadium dient hier echter door neuroloog of MS-verpleegkundige op teruggekomen te worden, zodat met patiënten in een vroeg stadium kan worden gesproken over de invloed hiervan en de behandel mogelijkheden.
2. Binnen een behandelteam af te spreken wie informeert en met welke frequentie naar het cognitief functioneren.
3. Bij de aanwezigheid van cognitieve klachten, een verwijzing naar de klinisch neuropsycholoog en/of ergotherapeut te overwegen.
4. Middels een multidisciplinaire bespreking een meer gerichte vraagstelling en daarmee verwijzing te doen en het cognitief functioneren en/of beperkingen in kaart te laten brengen door neuropsycholoog en/of ergotherapeut.
5. Zelfrapportage vragenlijsten niet te gebruiken om cognitieve stoornissen bij mensen met MS op te sporen, maar wel als hulpmiddel om cognitieve klachten in kaart te brengen. Dit geldt ook voor proxy-vragenlijsten, die nuttig zijn wanneer de patiënt verminderd inzicht heeft en/of er veel emotionele klachten en vermoeidheid een rol spelen.
6. Een testbatterij te gebruiken die een beeld geven van volgende cognitieve domeinen; snelheid van informatieverwerking, leren en geheugen, executief functioneren, visuospatiele waarneming en woordvloeiendheid.
7. Vragenlijsten voor vermoeidheid en stemming (angst en depressie) toe te voegen aan een neuropsychologische testbatterij (zie volgende paragrafen).
8. De invloed van cognitieve stoornissen op (de activiteiten van) het dagelijks leven te meten met ergotherapeutische observatiemethoden (bijvoorbeeld de AMPS).

9. Bij taalstoornissen te overwegen een logopedist(e) in te schakelen.
10. Neuropsychologisch onderzoek bij voorkeur niet te verrichten tijdens een exacerbatie, maar bij voorkeur 4 tot 6 weken erna.

## Literatuur

1. Amato MP, De Stefano N. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007;69:938; author reply 938-939.
- 5 2. Árnadóttir, G. (1990). *The brain and behavior: Assessing cortical dysfunction through activities of daily living*. St. Louis: The C.V. Mosby Company.
3. Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:691-724.
4. Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol* 1990;47:297-301.
- 10 5. Benedict R, Fischer J, Archibald C, Arnett P, Beatty W, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002;16[3]: 381-397.
6. Benedict R, Cox D, Thompson L, Foley F, Weinstock-Guttman B, Munschauer F. Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10[6]: 675-678.
- 15 7. Benedict R, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12[4]: 549-558.
- 20 8. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Ader HJ, Pfenning L, Lindeboom J, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001;7:263-267.
9. Chapparo, C., & Ranka, J. (1996). The Perceive, Recall, Plan, Perform (PRPP) system of task analysis. In C. Chapparo & J. Ranka (Eds.), *Occupational Performance Model (Australia) monograph 1* (pp. 189-198). Sydney: Occupational Performance Network.
- 25 10. Chapparo, C., & Ranka, J. (1997). The Occupational Performance Model (Australia): A description of constructs and structure. In C. Chapparo & J. Ranka (Eds.), *Occupational Performance Model (Australia) Monograph 1* (pp. 1-23). Sydney: Occupational Performance Network.
- 30 11. Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7: 1139-51.
12. Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:948-956.
- 35 13. Doble SE, Fisk JD, Fisher AG, Ritvo PG, Murray TJ. Functional competence of community-dwelling persons with multiple sclerosis using the assessment of motor and process skills. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:843-851.
14. Feinstein A. *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. 1999, Cambridge: University Press.
- 40 15. Fisher, A. (2003). *Assessment of Motor and Process Skills. Development, Standardization, and Administration Manual*. (5th ed. Vol. 1). Colorado: Three Star Press Inc.
16. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:529-532.
- 45 17. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:32-44.
18. Heesen C, Segal J, Reich C, Hamalainen P, Broemel F, Niemann S, et al. Patient information on cognitive symptoms in multiple sclerosis - acceptability in relation to disease duration. *Acta Neurol Scand* 2006;114:268-272.
- 50

19. Hensgens, J. (2006). AMPS, Assessment of Motor and Process Skills: taken en vaardigheden. Nederlandse bewerking. Landgraaf: Scholing en Advies ergotherapie.
20. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. 2004, New York/Oxford: Oxford University Press.
- 5 21. Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. Arch Neurol 1990;47: 94–97.
22. Ponds R, Van Boxtel M, Jolles J. De cognitive failure questionnaire. Tijdschrift voor neuropsychologie 2006;1:37-42.
- 10 23. Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP, et al. A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. Clin Neuropsychol 2009;23[2]: 268-275.
24. Rao S, Leo G, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns, and predictions. Neurology 1991; 41: 685–91.
- 15 25. Rao SM, Cognitive Function Study Group. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. New York: National Multiple Sclerosis Society 1990.
26. Sepulcre J, Vanotti S, Hernandez R, Sandoval G, Caceres F, Garcea O, and Villoslada P. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. Mult Scler 2006;12[2]: 187-195.
- 20 27. Solari A, Mancusco L, Motta A, Mendozzi L, Serrati C. Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. Mult Scler 2002;8[2]:169-176.
28. Steultjens EMJ. A-ONE: de Nederlandse versie. NtvE 1998;26:100-104.
29. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict R, et al. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. Mult Scler 2009;15[9]: 1077-1084.
- 25 30. Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Arch Clin Neuropsychol 2006;21:53-76.
31. Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging, and risk factors. J Rehabil Res Dev 2006;43:63-72.
- 30 32. Wishart H, Sharpe D. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. J Clin Exp Neuropsychol 1997;19[6]: 810-824.
33. Wynia K, Middel B, van Dijk JP, De Keyser JH, Reijneveld SA. The impact of disabilities on quality of life in people with multiple sclerosis. Mult Scler 2008;14:972-980.
- 35 34. Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. Arch Clin Neuropsychol 2000;15(2): 115-136.

### 4.3 Screening van vermoeidheid

#### 40 Inleiding

Vermoeidheid is waarschijnlijk de meest voorkomende klacht bij mensen met MS (Freal 1984, Murray 1985, Fisk 1994, Bergamaschi 1997, Bakshi 2000, Krupp 2001). Tussen de 76% en 92% geeft vermoeidheid aan (Freal 1984, Murray 1985, Fisk 1994, Bergamaschi 1997). De vermoeidheid beperkt hun bij allerlei dagelijkse activiteiten (Krupp 1988, Bakshi 45 1999, Brañas 2000, Rosenberg 2005). Het wordt daarom als één van de meest hinderlijke symptomen van MS ervaren (Krupp 1988, Bakshi 1999, Brañas 2000, Rosenberg 2005). Vermoeidheid kan gedurende het hele ziekteproces voorkomen en kan niet worden verklaard vanuit de ernst van de neurologische beperkingen.

50 De exacte etiologie van vermoeidheid bij MS is onbekend en consensus over een definitie ontbreekt. Krupp et al (2001) refereren aan een bruikbare definitie voor vermoeidheid; “a

subjective lack of physical and mental energy that is perceived by the individual or caregiver to interfere with usual or desired activity” (Fatigue Guidelines Development Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines 1998). Deze en andere voorgestelde definities ondersteunen het idee dat vermoeidheid subjectief en multi-dimensioneel van karakter is (Multiple Sclerosis Council 1998, Chaudhuri 2004). De mate van vermoeidheid wordt bepaald door een samenspel van factoren: het onderliggende ziekteproces (Chaudhuri 2004, Bakshi 2003, Kos 2007), psychologische (Vercoulen 1996, Bol 2009) en fysieke karakteristieken (Kos 2007) alsmede omgevingsfactoren (Baker 2002, Johansson 2008). Omdat vermoeidheid subjectief is kan deze alleen door middel van zelf-rapportage vragenlijsten worden bepaald.

In deze paragraaf wordt de uitgangsvraag uitgewerkt ”Welke screeningsmethode kan het beste gebruikt kan worden voor vermoeidheid bij MS”? Hiervoor is gekeken naar de psychometrische kenmerken beschreven van vragenlijsten die uit de literatuursearch naar voren kwamen. Een goede vragenlijst is sensitief, betrouwbaar, intern consistent, valide en heeft een goed discriminerend vermogen.

### Samenvatting van de literatuur

Uit de literatuur zijn zeven studies op titel en abstract geselecteerd. Na beoordeling op kwaliteit zijn er drie studies afgefallen. De eerste betrof een klinische richtlijn over vermoeidheid en multiple sclerose uit 1998, de tweede gaf geen antwoord op de vraag welk screeningsinstrument gebruikt moet worden (Vercoulen 1996) en de derde (Johansson 2008) ging vooral over de vraag of de mate van vermoeidheid veranderde met de fase van de ziekte. Uiteindelijk zijn er vier cross-sectionele studies gebruikt voor de wetenschappelijke onderbouwing voor de vraag (Fisk 1994, Flachenecker 2002, Kos 2003, Krupp 1989). Daarnaast is na de search nog één vergelijkende studie van Rietberg (2010) toegevoegd die recent is verschenen.

#### Zelfrapportage vragenlijsten voor vermoeidheid

De Fatigue Impact Scale geeft een indicatie van de mate waarin vermoeidheid problemen geeft in het dagelijks leven in de vier weken voorafgaande aan de meting. De 40 items zijn verdeeld over de subschalen cognitief-, fysiek-, en psychosociaal functioneren.

Fisk et al (1994) heeft de **Fatigue Impact Scale (FIS)** ontwikkeld en in een cross-sectionele studie onderzocht op de validiteit. Dit werd gedaan door de FIS in te laten vullen door twee groepen patiënten met vermoeidheidsklachten (MS en Chronisch Vermoeidheid Syndroom (CVS)) en een groep zonder vermoeidheidsklachten, maar met lichte hypertensie.

De Modified Fatigue Impact Scale (**MFIS**) is de verkorte versie van de FIS en meet de ervaren impact van vermoeidheid uitgedrukt in de subschalen fysiek-, cognitief- en psychosociaal functioneren over de 4 weken voorafgaande aan de meting. De 21 stellingen worden gescoord in een 5 punt Likertschaal, waarbij 0 “nooit” en 4 “bijna altijd” representeert, afhankelijk van de mate waarin de invuller vindt dat de stelling van toepassing is. De MFIS is vertaald naar het Nederlands en door Kos et al (2003) beoordeeld op validiteit.

De **Fatigue Severity Scale (FSS)** meet de ernst van vermoeidheid en de impact op het dagelijks functioneren. De 9 items worden gescoord op een 7 punts Likertschaal, waarbij 1 “helemaal mee oneens” en 7 “helemaal mee eens” representeert. De FSS is door Krupp et al (1989) ontwikkeld en getest op interne consistentie, betrouwbaarheid en validiteit. In deze studie werden de FSS-scores vergeleken van een groep mensen met chronisch progressieve MS, SLE-patiënten en gezonde volwassenen.

De Modified Fatigue Severity Scale (**MFSS**) is een MS-specifieke schaal afgeleid van de FSS en meet de ernst van vermoeidheid en de impact op het dagelijks functioneren. De 6 items worden gescoord op een 7 punts Likert schaal, waarbij 1 “helemaal mee oneens” en 7 “helemaal mee eens” representeert. Flachenecker et al (2002) hebben mensen met MS door middel van drie gestructureerde vragen in twee groepen verdeeld: moe en niet moe. Vervolgens werden de FSS, MFSS, MFIS en de visual analogue scale (VAS) afgenomen en vergeleken.

De Checklist Individual Strength (CIS20R) is een vragenlijst van 20 items die de ervaren vermoeidheid meet over de twee weken voorafgaande aan de meting. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen vier dimensies: subjectief gevoel van vermoeidheid, vermindering van de motivatie, activiteit en concentratie. De 20 stellingen worden gescoord op een 7 punts Likert schaal waarbij 1 “ja dat is waar” en 7 “nee dat is niet waar” representeert. Tot slot hebben Rietberg et al (2010) de betrouwbaarheid, responsiviteit en validiteit van de Nederlandse versies van de FIS en MFIS en de CIS20R vergeleken.

25



**Tabel 1: Samenvatting van de literatuur**

Instrument	FIS Fisk 1994	MFIS Kos 2003	FSS Krupp 1989	MFSS Flachenecker 2002	CIS20R Rietberg 2010
Onderzoeks- populatie	105 mensen met MS 145 mensen met CVS 34 mensen met milde hypertensie	51 mensen met MS 20 gezonde mensen	25 mensen met MS 29 mensen met SLE 20 gezonde mensen	151 mensen met MS: (94 RR-MS, 50 SP-MS, 7 PP-MS)	94 mensen met RR-MS
In-en exclusie criteria	145 mensen met ver- moeidheidsverschijnselen langer dan 6 maanden vergeleken met 105 mensen met MS en 34 mensen met hypertensie	FIM score >30 op fysiek functioneren RAO's NPtestbattery score 3 of hoger op cognitief functioneren	Diagnose MS (Schumacher criteria) of SLE. Geen nevend diagnoses	Klinisch gediagnosticeerde MS	Ouder dan 18 jaar, zekerheidsdiagnose MS, EDSS score < 6,5, geen co-morbiditeit welke de vermoeidheid kunnen beïnvloeden, Informed consent getekend.
Type vermoeidheid	Ervaren functionele beperkingen	Ervaren functionele beperkingen	Ernst van vermoeidheid en de impact op het dagelijks functioneren	Ernst van vermoeidheid en de impact op het dagelijks functioneren	De ervaren vermoeidheid in de afgelopen 2 weken
Validiteit	Binnen de groepen (F=63,7, p <0.001) tussen de groepen (t = 5,4, p < 0,0001)	De gemiddelde MFIS- score van 45(±23,5) bij MS is significant hoger (p=0,000) dan bij gezonde deelnemers: 20(±11,75) (Z = - 4.461)	91% van de mensen met MS heeft een FSS score > 4 t.o.v. 5% van de gezonde deelnemers	Hoge correlaties (p < 0,0001) tussen de FSS en de MFSS en tussen de MFIS en de VAS. en MFSS goed met de MFIS (p < 0,03). Significante verschillen tussen vermoeidheid bij mensen met MS en mensen zonder MS worden gemeten met de Mann-Whitney rank sum test p < 0.0001	“Concurrent validity”: “Moderate”, maar significante correlatie coëfficiënten bij de MFIS versus CIS20R (r = 0.54; p = 0.001) en CIS20R versus FSS (r = 0.42; p = 0.005).
Betrouwbaar- heid	Test-hertest r = 0.84	Test-hertest: z=-.519, p=.603, Wilcoxon signed ranks test	geen significant verschil in de FSS-score optreedt bij dezelfde omstandigheden na verloop van tijd		ICC>0,76
Interne consistentie	Cronbachs $\alpha$ > 0.98 Subschalen > 0.87		Cronbach's $\alpha$ =0.81		
Sensitiviteit					Laag in meten van verandering. Smallest detectable change: 24.8 Minimal detectable change: 17.7%

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de Fatigue Impact Scale (FIS) om vermoeidheid bij MS te meten intern consistent is en discrimineert ( $p < 0,001$ ). <i>B Fisk 1994</i>
<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat de (Nederlandse) MFIS discrimineert ( $p < 0,0001$ ) en betrouwbaar is ( $p < 0,0001$ ) om vermoeidheid bij MS te meten. <i>B Kos 2003, B Rietberg 2010</i>
<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat de FSS, intern consistent, valide en betrouwbaar is om vermoeidheid te meten bij mensen met MS. <i>B Krupp 1989, Flachenecker 2002</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de CIS20R een betrouwbare vragenlijst is om vermoeidheid bij mensen met MS te meten. <i>B Rietberg 2010</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de FSS, de MFIS en de CIS20R voor een deel verschillende aspecten van vermoeidheid meten. <i>B Rietberg 2010</i>

5

10

15

20

25

## Overige overwegingen

De vraag welk meetinstrument gebruikt moet worden om mensen met MS te screenen op vermoeidheid en in welke fase van de aandoening is niet eenduidig te beantwoorden. Het ontbreken van de exacte etiologie en consensus over een definitie van vermoeidheid is hier mede debet aan. De verschillende vragenlijsten bestaan vaak uit meerdere subschalen die dimensies van vermoeidheid representeren. Over het algemeen zijn de verschillende domeinen onvoldoende gedefiniëerd en geoperationaliseerd, hetgeen vertaling naar de dagelijkse praktijk moeilijk maakt

Het idee dat vermoeidheid multidimensioneel is, wordt ondersteund door de bevinding dat de verschillende vragenlijsten deels verschillende aspecten van vermoeidheid lijken te meten (lage concurrente validiteit). Dit zou erop kunnen wijzen dat er meerdere vragenlijsten tegelijk moeten worden gebruikt om het gehele spectrum van vermoeidheid in kaart te brengen.

Vermoeidheid is vaak het eerste symptoom van MS en gaat vaak vooraf aan een exacerbatie (Comi 2001). Het is meestal een chronische klacht, maar kan ook verergeren met een exacerbatie. Andere factoren die kunnen bijdragen aan vermoeidheid zijn, een

infectie, pijn, spasme, inactiviteit en conditieverlies en het gebruik van bepaalde medicatie (o.a. psychofarmaca).

5 Ook kan vermoeidheid een gevolg zijn van slaapstoornissen (Strober 2005), die driemaal zo vaak voorkomen bij MS (Stanton 2006). Vermoeidheid, met name de mentale aspecten, kunnen ook samenhangen met cognitieve problematiek, zoals concentratieverlies of mentale traagheid. Vermoeidheid is niet alleen een symptoom van MS, maar ook van een depressieve stoornis, waarvan de prevalentie bij MS hoog is (27-54%) (Arnett 2008).

10 Er zijn twee interventiestudies die suggereren dat vermoeidheid mede veroorzaakt wordt door depressiviteit (Crawford 1987, Mohr 2003). Ook een longitudinale studie waarin 2768 mensen met MS zijn geïncludeerd (Patrick 2009) laat zien dat depressie bij baselinemeting een voorspeller is van vermoeidheid. Zie voor meer informatie over depressie hoofdstuk 4.4.

15 Naast de bovengenoemde factoren, verdient de manier waarop er met vermoeidheid omgegaan wordt en hoe erover gedacht wordt, aandacht tijdens de anamnese. De invloed van cognitief-gedragsmatige factoren is reeds bewezen bij andere patiëntengroepen met chronische vermoeidheidsklachten, zoals bij kanker. Ook uit diverse studies bij mensen met MS zijn er aanwijzingen dat zowel gedachten over de vermoeidheid (het resulteert in een exacerbatie of toenemende lichamelijke beperkingen) als gedragsmatige factoren  
20 belangrijke in stand houdende factoren kunnen zijn en voorspellers van fysieke beperkingen (Bol 2010, Skerrett 2006, Van Kessel 2008). Angst kan leiden tot vermijding van lichamelijke inspanning en inactiviteit. Anderzijds is er een groep die overactief is en geneigd is tot overbelasting met mogelijk uitputting en inactiviteit als gevolg.

25 Bij het beoordelen van de vermoeidheid loont het dus de moeite om naar verschillende aspecten te kijken en de klacht in zijn biopsychosociale context te bezien. Praktisch kan dit betekenen dat bij het afnemen van genoemde vermoeidheidsvragenlijsten, er bijv. tijdens de anamnese gescreend wordt op bovengenoemde factoren die kunnen bijdragen aan de vermoeidheid bij MS en/of de klachten kunnen verergeren c.q. in stand houden.

30 Doordat de werkgroep zich heeft beperkt bij het zoeken naar literatuur zijn er een aantal vragenlijsten uitgesloten die betrekking hebben op vermoeidheid bij MS. Er mocht alleen gezocht worden in literatuur tussen 1990 en 2009 en deze literatuur moest betrekking hebben op een Nederlandstalige vragenlijst. Dit heeft bijvoorbeeld tot gevolg dat de Fatigue  
35 Assessment Instrument (FAI, Schwartz 1993) en ook lijsten die landenspecifiek zijn; zoals bijvoorbeeld de Swedish Occupational Fatigue Inventory (SOFI, Johansson 2008), de Adapted French version of Fatigue Impact Scale (EMIF-SEP, Debouverie 2007) of de Wurzburger Erschopfungsinventars bei Multiple sclerosis (WEIMUS, Flachenecker 2006, Flachenecker 2008) hier niet worden besproken.

40 Ook modificaties van bestaande vragenlijsten zoals Fatigue Severity Scale 5 item version (FSS-5, Mills 2009), Multiple sclerosis specific Fatigue Severity Scale (MFSS, Flachenecker 2008), Fatigue Impact Scale for Daily use (D-FIS, Benito-Leon 2007), kwamen niet uit de search of zijn gepubliceerd na 2009. De studies laten zien dat huidig onderzoek zich meer en meer richt op unidemsionaliteit van vragenlijsten, of van de subschalen van die  
45 vragenlijsten om vervolgens vanuit strikt gescheiden concepten de multidimensionaliteit van

vermoeidheid te beschrijven. Een voorbeeld van een geheel nieuwe lijst vanuit dit concept is de Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS, Meads 2009).

- 5 Tot slot nog een aantal praktische overwegingen voor afname van vermoeidheidsvragenlijsten. Het voordeel van vragenlijsten, zoals de FSS en de MFIS, is dat ze snel kunnen worden afgenomen en niet erg belastend zijn voor patiënten. Het nadeel van vragenlijsten is echter dat deze gemakkelijk kunnen worden beïnvloed door stemming en het geheugen voor hoe vaak en wanneer men last had van vermoeidheid ('recall-bias')
- 10 De keuze van een vragenlijst kan mede bepaald worden door de periode waarover men informatie wil verkrijgen. De verschillende vermoeidheidsvragenlijsten informeren naar de vermoeidheid in een wisselend tijdsbestek (momenteel, 2 weken, 4 weken) voorafgaande aan de betreffende vermoeidheidsmeting.
- Een beperking van de FIS en MFIS vragenlijst is dat deze zich niet richten op de ernst en frequentie van de vermoeidheid. Dit in tegenstelling tot de Fatigue Severity Scale (FSS).
- 15 Een nadeel van de FSS is dat er bij mensen met MS sprake is van een plafondeffect: de meeste patiënten zullen hoog scoren.

### Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt om de keuze van de vragenlijst/subschaal die gebruikt gaat worden afhankelijk te maken van het vermoeidheidsaspect en de tijd waarover je wilt meten.
2. Aanbevolen wordt om de FSS te gebruiken voor bepaling van de ernst en frequentie van vermoeidheid, de MFIS voor fysiek, cognitief en psychosociaal functioneren en de CIS20R voor subjectief ervaren vermoeidheid, afname van motivatie, activiteit en concentratie.
3. Overwogen kan worden om bij mensen met MS vermoeidheid in kaart te brengen door afname van meerdere vragenlijsten tegelijk.
4. Aanbevolen wordt om bij vastgestelde vermoeidheid een brede biopsychosociale analyse naar oorzaken en onderhoudende factoren te verrichten. Factoren die aandacht behoeven tijdens de anamnese zijn tenminste: depressie, pijn, spasticiteit, medicatie, slaapstoornissen, cognitieve problematiek, angst en cognities over de vermoeidheid, over- en onderbelasting, conditieverlies, en oriënterend laboratoriumonderzoek naar infecties, anemie en de schildklierfunctie.

### 20 Literatuur

1. Baker DG. Multiple sclerosis and thermoregulatory dysfunction. J Appl Physiol. 2002;92(5):1779-80.
2. Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, Shaikh ZA, Janardhan V, Wasay M, Stengel LM, Ekes R, Kinkel PR. Fatigue in multiple sclerosis: cross sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. Neurology 1999;53:1151-53.
- 25 3. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, Janardhan V, Dubey N, Kinkel PR. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. Mult Scler. 2000;6(3):181-5.
- 30 4. Bakshi R. Fatigue in Multiple Sclerosis: A Review. Medscape Neurology & Neurosurgery 5(2), 2003
5. Benito-León J., Martínez-Martín P., Frades B., Martínez-Ginés M., de Andrés C., Meca-Lallana J., et al. Impact of fatigue in multiple sclerosis: the fatigue impact scale for daily use

- (D-FIS). Multiple Sclerosis 2007, 13, 645-651.
6. Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol*. 1997;12(5):247-51.
  7. Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Vlaeyen JW, Verhey FR. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *J Psychosom Res*. 2009 Jan;66(1):3-11.
  8. Brañas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess*. 2000;4(27):1-61.
  9. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004;363(9413):978-88.
  10. Debouverie M., Pittion-Vouyovitch S., Louis S., Guillemin F. (2007). Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13, 1026-1032.
  11. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ and Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 9–14.
  12. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis*. 1994;18 Suppl 1:S79-83.
  13. Flachenecker P., König H., Meissner H., Müller G., Rieckmann P. (2008). Fatigue in multiple sclerosis: validation of the WEIMUS scale ("Würzburger erschöpfungs-inventar bei multipler sklerose") *Neurologie & Rehabilitation*, 14, 299-306.
  14. Flachenecker P., Müller G., König H., Meissner H., Toyka K., Rieckmann P. Fatigue bei multipler sklerose: entwicklung und validierung des Würzburger erschöpfungsinventars bei MS. *Der Nervenarzt* 2006, 77, 165-174.
  15. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Trenkwalder C, Toyka KV. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*. 2002;8(6):523-6.
  16. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1984;65(3):135-8.
  17. Iriarte J, Katsamakis G, de Castro P. The Fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999.
  18. Johansson S., Ytterberg C., Back B., Holmqvist L., von Koch L. The Swedish occupational fatigue inventory in people with multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2008, 40, 737-743.
  19. Johansson S, Ytterberg C, Hillert J, Widén Holmqvist L, von Koch L. A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):454-7.
  20. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe BD, Duquet W, Duportail M, Ketelaer P. Assessing fatigue in multiple sclerosis: Dutch modified fatigue impact scale. *Acta Neurol Belg*. 2003;103(4):185-91.
  21. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbrouckx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(1):91-100.
  22. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45(4):435-7.
  23. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J and Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–2
  24. Krupp LB, Christodoulou C. Fatigue in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001;1(3):294-8.
  25. Meads DM, Doward LC, McKenna SP, Fisk J, Twiss J, Eckert B. The development and validation of the Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS). *Mult Scler*. 2009 Oct;15(10):1228-38. Epub 2009 Jun 25.
  26. Mills R., Young C., Nicholas R., Pallant J., Tennant A. Rash analysis of the fatigue severity scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2009, 15, 81-87.
  27. Multiple Sclerosis Council for Clinical Guidelines. *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis*. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America; 1998.

28. Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1985;12(3):251-4.
29. Rietberg MB, Van Wegen EE, Kwakkel G. Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis: reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. *Disabil Rehabil.* 2010;32(22):1870-6.
30. Rosenberg JH and Shafor R. Fatigue in multiple sclerosis: a rational approach to evaluation and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5: 140–6
31. Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res.* 1993;37(7):753-62.
32. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol.* 1996; 53(7):642-9.
33. Schwartz J, Jandorf L, Krupp L. The measurement of fatigue: a new instrument. *Journal of Psychosomatic Research* 1993, 37, 753-762.

#### 4.4 Screening van conditieverlies

##### Inleiding

Er is toenemend bewijs dat mensen met MS minder fysiek actief zijn dan mensen zonder een aandoening. De waargenomen afname in dagelijks activiteitsniveau wordt veelal verklaard vanuit de onderliggende symptomen van MS, zoals verminderde spierkracht, spasticiteit, ataxie, depressie en vermoeidheid. Echter de relatie tussen activiteitsniveau enerzijds en beperkingen, waaronder vermoeidheid anderzijds, is onduidelijk en complex, waarbij de factoren elkaar lijken te beïnvloeden. Zo wordt bijvoorbeeld verondersteld dat er een verstoorde balans is tussen de capaciteit om (krachts-)inspanning te leveren en de tolerantie om toegenomen inspanning te verdragen. Daarbij wordt er van uitgegaan dat deze verstoorde balans tussen actie en perceptie over het verloop van de aandoening toeneemt.

Fysieke activiteit leidt tot een toename van ervaren vermoeidheid, en toegenomen ervaren vermoeidheid beperkt het uitvoeren van fysieke activiteit. Dit zou resulteren in een vicieuze cirkel. Met deze aanname wordt fysieke capaciteit dan ook gezien als belangrijk element in vermoeidheidsmanagement.

Het is goed om onderscheid te maken in wat iemand voor wat betreft inspanning kan (inspanningscapaciteit) en de mate waarin iemand daadwerkelijk fysieke activiteit uitvoert (activiteitsniveau). Conditieverlies (inspanningscapaciteit) kan gemeten worden met inspanningstesten, zoals VO<sub>2</sub>-max, fiets- of looptesten. Activiteitsniveau (in de eigen omgeving) kan subjectief gemeten worden door middel van zelfrapportage vragenlijsten, patiënten dagboeken of (semi-) gestructureerde interviews, maar ook objectief zoals door middel van actigrafie en accelerometrie. Verschillende meetmethodes leiden tot verschillende uitkomsten.

De uitgangsvraag die bij het opstellen van de richtlijn werd geformuleerd was: Welke (screenings)methode moet worden toegepast om conditieverlies vast te stellen bij mensen met MS en in welke fase van de ziekte?

Het is niet duidelijk welk instrument het beste gebruikt kan worden voor het meten van conditieverlies bij mensen met MS, en in welke fase van de ziekte. De validiteit en

betrouwbaarheid van deze instrumenten staat ter discussie (Motl 2008). Bij deze uitgangsvraag is systematisch uitgezocht wat hierover in de literatuur bekend is.

### Samenvatting van de literatuur

5

Uit de literatuur zijn er zeven studies op titel en abstract geselecteerd. Na beoordeling op kwaliteit zijn vijf artikelen geëxcludeerd. Redenen voor exclusie waren te lage methodologische kwaliteit (Howe 2006, Motl 2008, Motl 2008) en irrelevantie voor beantwoording van de vraag (Howe 2006, Motl 2005, Motl 2008, Motl 2007).

10 De twee overige artikelen betreffen twee patiëntcontrole studies met als inclusiecriteria een EDSS score boven de 6,5 (Savci 2005, Schwid 1999).

#### Kwantitatieve meetinstrumenten

15 Schwid et al (1999) hebben de test-hertestbetrouwbaarheid bepaald van kracht- en van motorische spiervermoeidheid bij twintig mensen met MS, die in staat zijn zonder hulp te lopen (EDSS: 1,5-6,5) en twintig gezonde proefpersonen gematcht op leeftijd en geslacht. Dit hebben ze gedaan door de test na drie tot vijf dagen in een identieke setting te herhalen en de verschillen in uitkomsten te vergelijken. De gebruikte statistische maat die hiervoor gebruikt is, is de Intra Class Correlation Coefficient (ICC), waarbij een  $ICC > 0,75$  een acceptabele betrouwbaarheid aangeeft.

20

De volgende instrumenten zijn gebruikt en aan de hand van vier analysemodellen getest op betrouwbaarheid:

- statische motorische vermoeidheid (spiervermoeidheid) door maximale vrijwillige isometrische kracht (MVIC) (myometrie);
  - dynamische motorische vermoeidheid (spiervermoeidheid) door repetitieve maximale contracties;
  - 500 meter lopen voor ambulante motorische vermoeidheid.
- 25

30 Uit het onderzoek van Schwid et al (1999) is gebleken dat de test-hertestbetrouwbaarheid van de gefixeerde myometrie om de MVIC te meten uitstekend is. Het had namelijk een ICC range van 0,86-0,97. De betrouwbaarheid van de statische vermoeidheidsmeting varieerde per analysemodel, maar was redelijk hoog. Analysemodellen 3 en 4 gaven namelijk de hoogste ICC-waardes (0,64 tot 0,96), terwijl uit analysemodellen 1 en 2 ICC-waardes van

35 0,46 tot 0,77 zijn berekend. Bij gezonde deelnemers was de ICC in elk analysemodel lager dan bij mensen met MS.

De betrouwbaarheid van de dynamische vermoeidheidsmeting varieerde in beide groepen (ICC 0,44 bij MS patiënten en 0,20 bij controle). Het discriminerend vermogen van het meetinstrument is goed (26,9% bij MS patiënten en 18% controles,  $p=0,002$ ). Tot slot is het discriminerend vermogen van het meten van de ambulante motorische vermoeidheid bij

40 mensen met MS en controles goed, want mensen met MS liepen significant langzamer (mensen met MS 0,6 m/sec vergeleken met 1,6 m/sec bij controles;  $p < 0,0001$ ). Echter, de ICC van deze test was laag: 0,36 bij mensen met MS en 0,21 bij controles.

5 Een ander instrument om de conditie van mensen met MS te meten is de six-minute walk test (6MWT). Savci et al (2005) hebben van deze 6MWT het discriminerend vermogen bepaald bij dertig mensen met MS (EDSS < 6,5) en dertig gezonde deelnemers. Uit dit onderzoek blijkt dat mensen met MS een significant hogere rusthartslag hebben en een sterker gevoel van vermoeidheid ervaren. Ook liepen mensen met MS een kortere afstand en hadden zij een hogere maximale hartslag. Uit deze studie is gebleken dat de 6MWT ook gebruikt kan worden om functionele capaciteit bij ambulante MS patiënten te meten.

### Conclusies

<p>10</p> <p><b>Niveau 3</b></p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de test-hertestbetrouwbaarheid van vastgebonden myometrie om de maximale vrijwillige isometrische kracht te meten uitstekend is.</p> <p><i>B Schwid 1999</i></p>
<p><b>Niveau 3</b></p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de test-hertestbetrouwbaarheid van vastgebonden myometrie om statische spiervermoeidheid te meten bij vermoeide mensen met MS goed is.</p> <p><i>B Schwid 1999</i></p>
<p><b>Niveau 3</b></p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de test-hertestbetrouwbaarheid om dynamische spiervermoeidheid door middel van repetitieve maximale contracties laag is.</p> <p><i>B Schwid 1999</i></p>
<p><b>Niveau 3</b></p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de test-hertestbetrouwbaarheid om ambulante motorische vermoeidheid te meten door middel van 500 meter lopen laag is.</p> <p><i>B Schwid 1999</i></p>
<p><b>Niveau 3</b></p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de 6 minuten looptest (6MWT) een goed discriminerend vermogen heeft.</p> <p><i>B Savci 2005</i></p>

### 15 Overige overwegingen

20 De vraag is of, en zo ja, waarin het bepalen van het conditieniveau bij mensen met MS afwijkt van mensen zonder deze aandoening. Een abnormale fysiologische respons op de aangeboden (test) prikkel is een argument om te veronderstellen dat er een verschil is. Bij MS ligt de afwijkende fysiologische respons in de geleiding van zenuwweefsel. De geleidingsstoornissen worden vaak pas enige tijd na het starten van de inspanning evident. Zo kan iemand met MS bij aanvang 'normaal' lopen, terwijl na 5 minuten het been gaat 'slepen'.



Dit principe kan invloed hebben op de uitslag van je test, en het kan daarmee ook de inrichting van je testprocedure bepalen. Als voorbeeld het meten van kracht. Een enkelvoudige isometrische krachtmeting van de m. quadriceps femoris kan een 'normale' uitslag geven, terwijl het veelvuldig achter elkaar herhalen van deze test een (afwijkende) afnemende kracht laat zien, doordat de geleidingsstoornis met de herhaling evident wordt. Het evident worden van geleidingsstoornissen kan met name bij testen die inspanningscapaciteit meten een beperkende factor zijn. Indien bijvoorbeeld bij een fietstest de motorische symptomen zo evident worden dat fietsen moeizaam gaat dan zal de test geen accurate weergave zijn van de inspanningscapaciteit van degene die gemeten wordt.

Algemeen kan besloten worden met de opmerking dat de groep van mensen met MS heel heterogeen is voor wat betreft symptomatologie en dat de symptomen kunnen variëren in de tijd. Een individuele benadering is dus heel belangrijk. Dit geldt niet alleen voor behandeling maar ook voor het vaststellen van het conditieniveau. Hierbij is het doel van de meting natuurlijk leidend.

### Aanbevelingen

1. Indien de symptomen van MS zeer mild zijn lijkt het gerechtvaardigd de reguliere testen voor het meten van de inspanningscapaciteit te gebruiken.
2. Bij duidelijke fysieke beperkingen dient met deze beperkingen rekening gehouden te worden bij de keuze van een test voor het meten van de inspanningscapaciteit en de interpretatie van de resultaten van deze tests.

### Literatuur

1. Motl RWM. Physical activity and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis* 11[4], 459-463. 1352-4585 2005
2. Howe J, Gomperts MA. Aerobic testing and training for persons with multiple sclerosis: a review with clinical recommendations. *Physiotherapy Canada* 58[4], 259-270.
3. Motl RW. Physical activity and its measurement and determinants in multiple sclerosis. *Minerva Med.* 2008 Apr;99(2):157-65.
4. Motl RWS. Demographic correlates of physical activity in individuals with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation* 29[16], 1301-1304.
5. Motl RW, Arnett PA, Smith MM, Barwick FH, Ahlstrom B, Stover EJ. Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 Jan;14(1):140-2.
6. Savci S, Inal-Inc, Arikan H, Guclu-Gunduz A, Cetisli-Korkmaz N, Armutlu K, et al. Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. *Disability & Rehabilitation* 27[22], 1365-1371.
7. Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, Manzur KL, Sanjak M, Petrie MD, et al. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology* 53[4], 743-750.

## 4.5 Screening van psychische en psychosociale problemen

### Inleiding

Psychische en psychosociale problemen komen frequent voor bij mensen met MS, in meer of mindere mate gedurende alle stadia van de ziekte. In een studie onder 50 mensen met RRMS, die werden gematched met 50 mensen zonder MS, werden de "SCID-I Disorders", de "Beck Depression Inventory" en de "State Trait Anxiety Inventory (STAI)" afgenomen om

inzicht te krijgen in de prevalentie van psychiatrische comorbiditeit (Galeazzi 2005). De SCID-I is een gestructureerd interview om met specifieke criteria te beoordelen of bepaalde klachten en symptomen passen binnen een bepaalde classificatie van de DSM, namelijk de as-I stoornissen. De DSM is een classificatiesysteem van psychiatrische stoornissen, waarvan inmiddels de vijfde versie in voorbereiding is, en waarbij het functioneren wordt beschreven op vijf assen of beoordelingsniveau's. Onder de as I stoornissen vallen de angst- en stemmingsstoornissen en de psychotische stoornissen. Op as II worden eventuele persoonlijkheidsstoornissen beoordeeld; as III beschrijft de somatische stoornissen, as IV de aard van psychosociale problemen en as V is in een inschatting van de mate van disfunctioneren. Een belangrijk doel van de DSM is om de betrouwbaarheid van de verschillende classificaties te vergroten. Er bleken significant vaker as I stoornissen voor te komen in de groep mensen met MS, met name depressieve stoornissen ( $p=0,005$ ) en angststoornissen ( $p=0,02$ ). Door de geringe omvang van de studie was het niet mogelijk binnen deze diagnosegroepen significante verschillen voor individuele diagnoses vast te stellen. Ook uit andere studies blijkt de prevalentie van depressies hoog (27-54%) en het levenslange risico op een depressie wordt geschat op meer dan 50% (Patten 2003, Sadovnick 1996, Schubert 1993). Schattingen van de prevalentie van angststoornissen lopen uiteen van 25 tot 41% (Zorzon 2001, Feinstein 1999, Janssens 2003).

De aanwezigheid van depressies wordt onderschat. Daarbij vindt ook onderbehandeling van depressies plaats (The Goldman Consensus Group 2005, Mohr 2006, Cetin 2007). Het risico op suïcide in het geval van depressiviteit is verhoogd. Circa 15% van de sterfte bij MS is het gevolg van suïcide (Weinschenker 1994) De reactie op een standaardbehandeling met psychofarmaca bleek gelijk bij personen met MS ten opzichte van een controlegroep. Uit een systematische review kwam naar voren dat er een epidemiologisch verband bestaat tussen MS en manisch-depressieve stoornis (MDS). De prevalentie van MDS bij MS varieert van 2 tot 30% (Van Rooij 2003).

Naast depressies en angststoornissen komen ook psychotische stoornissen en dwanglachen en -hullen bij personen met MS frequenter voor. In een studie onder 152 personen werd een prevalentie van 10% gevonden voor dwanglachen en -hullen (Feinstein 1997). Psychosen komen voor bij 2-3% vergeleken met 0,5-1% in de algehele populatie (Patten 2003).

Ook seksuele disfuncties worden frequent vastgesteld bij mensen met MS. In een kleine studie ( $n=51$ ) rapporteerde 80,4% een primaire seksuele disfunctie (Demirkiran 2006), gedefiniëerd als een directe stoornis van de seksuele respons of verstoring van de seksuele gevoelens ten gevolge van neurologische veranderingen.

De uitgangsvraag die bij het opstellen van de richtlijn werd geformuleerd was: Welke (screenings)methode moet worden toegepast om psychische problemen bij mensen met MS te herkennen en in welke fase van de ziekte?

In de onderstaande tekst wordt ingegaan op de herkenning en behandeling van psychische en psychosociale problemen bij mensen met MS. Hierbij komen depressie, angst-

stoornissen, bipolaire stoornissen, dwanglachen en –hуilen en seksuele stoornissen aan bod. Voor de beantwoording van de 2 uitgangsvragen werden in totaal 42 artikelen geselecteerd. Van de 20 artikelen die betrekking hadden op de herkenning van psychosociale problemen werden er 8 geëxcludeerd. Van de 22 artikelen over de  
5 behandeling werden er 15 geëxcludeerd. Geëxcludeerd werden niet systematisch uitgevoerde reviews en artikelen waarbij de inhoud niet relevant was voor de beantwoording van de vraag.

### Samenvatting van de literatuur

10

Voor de beantwoording van de vraag naar methoden om psychische en psychosociale problemen bij mensen met MS te herkennen werden 12 artikelen geselecteerd. Negen van de 12 artikelen beschreven onderzoek naar screening op depressie en angst.

15

In 3 artikelen werd de toepassing van 1 of 2 screenende vragen onderzocht. In een studie van Avasarala (2003) werd bij 120 mensen met klinisch vastgestelde MS de “Yale Single Question (YSQ) en de “Beck Depression Inventory (BDI)” afgenomen. De YSQ omvat de vraag “Voelt u zich frequent verdrietig of depressief?”. Van de 120 mensen in de studie waren er 49 depressief uitgaande van een cut-off score van 13 of hoger op de BDI. Hiervan werden er 17 niet correct geïdentificeerd met de YSQ. De auteurs concludeerden dat de  
20 YSQ de BDI niet kan vervangen als screeningsinstrument voor depressie bij mensen met MS.

25

In een studie van Vahter (2007) werd aan 134 mensen met MS volgens de criteria van McDonald de vraag “Bent u depressief?” gesteld. De vraag werd door 57% met “ja” beantwoord en bij 94% daarvan werd de diagnose depressie volgens de ICD-10 gesteld. Van de mensen die de vraag met “nee” beantwoordden was er bij 30% wel sprake van een  
depressie.

30

In een cross-sectionele studie werden aan 260 mensen met MS 2 vragen gesteld, te weten: “Heeft u in de afgelopen 2 weken vaak last gehad van zich down, depressief of hopeloos voelen?” en “Heeft u in de afgelopen 2 weken vaak last gehad van weinig interesse of plezier hebben in het doen van dingen?”(Mohr 2007). Daarnaast werd de module voor “current major depressive disorder” uit het gestructureerde klinische interview voor DSM-IV (SCID I) afgenomen. Een positief antwoord op vraag 1 óf 2 bleek een sensitiviteit van 99%, een specificiteit van 87%, een positief voorspellende waarde van 72% en een negatief voorspellende waarde van 99% te hebben.

35

De toepasbaarheid van de BDI als screeningsinstrument werd getest bij 46 nieuw verwezen patiënten die de diagnose waarschijnlijke of zekere MS kregen (Sullivan 1995). Bij een cut-off van 9 was de sensitiviteit 88% en de specificiteit 46%; bij een cut-off van 13 was de sensitiviteit 71% en de specificiteit 79%. De auteurs bevelen voorzichtigheid aan bij het  
40 toepassen van de BDI als screeningsinstrument omdat bij een cut-off van 13 blijkt dat 30% van de mensen een vals-negatieve uitslag krijgt.

45

Een verkorte versie van de BDI, de BDI-Fast Screen (BDI-FS) werd getest bij 54 mensen met MS van wie er 29 behandeld werden voor depressie (Benedict 2003). De BDI-FS correleerde sterk met de BDI, de depressie-schaal van de “Center for Epidemiologic Studies-

Depression (CES-D)” en de dimensies ‘depressie’ en ‘slaapstoornis’ van de “Neuropsychiatric inventory (NPI)”. Bovendien werd er een significant verschil in score tussen behandelde en onbehandelde personen gevonden.

5 In een studie bij 184 mensen met MS, 72 mensen met een depressie en 555 studenten werd nagegaan op welke items uit de BDI mensen met MS hoger scoorden op basis van ziektegerelateerde factoren (Mohr 1997). Geconcludeerd werd dat het weglaten van de items “vermoeidheid”, “problemen met werken” en “bezorgdheid om de gezondheid” de accuratesse van de BDI als meetinstrument voor depressie bij mensen met MS verbeterde.

10 In een studie bij 180 mensen met MS werd de “Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)” gevalideerd (Honarmand 2009). Naast de HADS werd in deze studie ook de SCID afgenomen. Bij 16,1% van de mensen werd een “major depression” vastgesteld en bij 18,6% een angststoornis. Bij een HADS score van 8 of meer op de depressieschaal werd een sensitiviteit gevonden van 90% en een specificiteit van 87,3%. Een score van 8 of meer op  
15 de angstschaal van de HADS had een specificiteit van 88,5% en specificiteit van 80,7%. Dit gold echter uitsluitend voor gegeneraliseerde angststoornissen. De HADS bleek niet geschikt voor het diagnosticeren van andere vormen van angststoornissen.

20 De toepasbaarheid van de CES-D als screeningsinstrument voor depressie bij mensen met MS werd onderzocht in een studie bij 696 mensen met MS, 1308 patiënten uit huisartspraktijken en bij 342 “healthy workers” (Verdier-Taillefer 2001). De gemiddelde CES-D scores in de 3 groepen waren respectievelijk 21,2, 18,3 en 10,5. Het percentage personen boven de cut-off score ( $\geq 17$  voor mannen;  $\geq 23$  voor vrouwen) bedroeg resp. 51,4%, 39,4%  
25 en 11,1%. De CES-D bestaat uit 20 items waarbinnen een 4 factoren structuur kan worden onderscheiden (depressief affect, positief affect, lichamelijke klachten en relaties). Vergelijking tussen de mensen met MS en de patiënten uit de huisartspraktijk leverde significante verschillen voor 11 symptomen op, waarbij de mensen met MS zich onderscheiden op de meeste depressieve affect items, de omgekeerde positieve affect items en de vermoeidheidsitems.

30 In een cross-sectionele studie waarvan de analyses gebaseerd waren op gegevens van 93 mensen met MS (gem. leeftijd 45 jaar) werd een eigen vragenlijst ontwikkeld en getest om “self-efficacy” te meten (Airlie 2001). De vragenlijst, bestaande uit 22 items, werd 2 keer ingevuld: na een polikliniekbezoek en 2 weken later thuis. Daarnaast werden 7 gevalideerde  
35 schalen ingevuld (Hospital Anxiety and Depression Scale, Rosenberg Self-Esteem Scale, Impact, Stigma, Mastery and Rankin Scales) danwel afgenomen door een neuroloog (Rankin Scale” en “Barthel Index). Van de oorspronkelijke 22 items bleven er uiteindelijk 11 items over, 6 betreffende controle en 5 betreffende “personal agency”. Voor deze schaal met  
40 11 items werden een goede validiteit en betrouwbaarheid gevonden.

#### Dwanghuilen/lachen

45 Tenslotte werd in een studie de toepasbaarheid van de “Center for Neurologic Study-Lability Scale (CNS-LS)” voor het meten van pseudobulbaire verschijnselen getest (Smith 2004). Hiertoe werd door 50 mensen met MS en 40 zonder MS, allemaal met psychopathologische verschijnselen de CNS-LS ingevuld. Als de cut-off bij 17 van de maximaal 35 punten werd

gelegd had de vragenlijst een sensitiviteit van 94% en een specificiteit van 83%. De diagnose zou dan in 89% van de gevallen correct gesteld worden.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de "yale single question (YSQ)" niet geschikt is om de "beck depression inventory" te vervangen als screeningsinstrument voor depressie.  <i>C Avasarala 2003</i>
-----------------	--

5

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de vraag "bent u depressief?" een hoge sensitiviteit heeft voor het screenen op depressie bij mensen met MS. Echter de waarde van een negatief antwoord zou geringer zijn.  <i>C Vahter 2007</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de "Beck Depression Inventory" als screeningsinstrument voor depressie bij MS een matige waarde heeft, omdat bij een cut-off waarde van 13 de kans op het optreden van een vals-negatieve uitslag 30% is.  <i>C Sullivan 1995</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de "Beck Depression Inventory-Fast Screen" een goede correlatie heeft met andere depressieschalen en goed kan onderscheiden tussen mensen met MS met en zonder depressieve klachten.  <i>B Benedict 2003</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de waarde van de "Beck Depression Inventory" als screeningsinstrument voor dysforie bij mensen met MS verbetert wanneer de items "vermoeidheid", "problemen met werken" en "zorgen om de gezondheid" worden weggelaten.  <i>B Mohr 1997</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de "Hospital Anxiety and Depression Scale" geschikt is voor het diagnosticeren van "major depression" en gegeneraliseerde angststoornis, maar geen andere angststoornissen.  <i>C Honarmand 2009</i>
-----------------	---

10

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de “Center for Epidemiologic Studies-Depression” geschikt is voor het screenen op depressie. <i>B Verdier-Taillefer 2001</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de “Center for Neurologic Study-Lability Scale (CNS-LS)” bij een cut-doff waarde van 17 de diagnose pseudobulbaire verschijnselen bij mensen met MS in 89% van de gevallen correct kan stellen. <i>C Smith 2004</i>
<b>Niveau 2</b>	Er zijn aanwijzingen dat vermoeidheid een stoorfactor is bij het vaststellen van een depressie. <i>B Crawford 1987, Mohr 2003</i> <i>C Patrick 2009</i>

### Overige overwegingen

5

Bij MS komen depressies veelvuldig voor. De vaststelling en behandeling hiervan verdient de prioriteit van alle behandelaars. Onder meer vanwege de kwaliteit van leven die hierdoor negatief wordt beïnvloed, maar ook omdat het aanleiding kan geven tot een scala aan andere klachten: cognitieve klachten, vermoeidheid, slaapproblemen etc. Nog belangrijker is het verhoogde risico op suicidaliteit bij MS samengaan met verhoogd risico op depressie. Diagnostiek en behandeling van de depressie is noodzakelijk voordat verdere diagnostiek en behandeling van gerelateerde problemen kan plaatsvinden.

10

Depressie en vermoeidheid komen vaak samen voor. Vermoeidheid is immers één van de symptomen van een depressie. Er zijn twee interventiestudies die suggereren dat vermoeidheid mede veroorzaakt wordt door een depressie (Crawford 1987, Mohr 2003). Ook een longitudinale studie met 2768 personen (Patrick et al. 2009) laat zien dat een depressie bij de start van het onderzoek voorspellend is voor vermoeidheid bij progressie van de ziekte. Zie voor verdere informatie over vermoeidheid paragraaf 4.2.

15

#### Cognitieve klachten en depressie

Cognitieve klachten komen ook bij depressiviteit vaak voor. Bij neuropsychologisch onderzoek kan dit leiden tot een lagere mentale verwerkingsnelheid, aandacht/concentratieproblemen en een lager leerrendement. Depressiviteit heeft ook invloed op het executief functioneren.

20

#### Relatie stress en exacerbaties

Mohr (2004) concludeert op basis van een meta-analyse van 14 studies dat er consistente associaties zijn tussen het optreden van stressvolle gebeurtenissen en exacerbaties (gemiddelde effect size 0.53). Waarschijnlijk spelen auto-immuun mechanismen een rol.

25

Hoewel traumatische stress het risico op een exacerbatie verhoogt op groepsniveau, kan dit niet naar de individuele patiënt worden vertaald.

#### Fase van de ziekte en de ernst van de psychische symptomen

5 De uitgangsvraag omvat ook de vraag welke methode van screening toegepast zou moeten worden in de verschillende fasen van de ziekte MS. Er is echter geen correlatie te vinden tussen de fase van de ziekte en de ernst van de psychische symptomen. Derhalve kunnen er geen aanbevelingen gedaan worden over welk screeningsinstrument in een bepaalde fase van de ziekte het beste toegepast zou kunnen worden.

10

#### MS en psychosociale problemen

De last die men ervaart wordt niet alleen bepaald door de ernst van de lichamelijke en psychische achteruitgang. De manier waarop men (patiënt, partner en kinderen) hiermee omgaat is (mede)bepalend voor de last die men ervaart. Veel voorkomende reacties kunnen zijn: angst voor de toekomst (zeker angst voor het leven en om te sterven), ontgoocheling en wanhoop, woede, verdriet en depressie, onzekerheid en schaamte. Hierbij is vooral onzekerheid door een niet vastomlijnde beschrijving van het toekomstperspectief moeilijk te hanteren. Het is lastig om plannen te maken als je niet weet hoe het over een jaar of zelfs morgen met je gaat. Als er geen aandacht besteed wordt aan deze reacties, bestaat het gevaar dat de symptomen chronisch worden. Depressies, angststoornissen en veranderingen in de sociale status (eenzaamheid, isolatie en het zichzelf niet meer als volwaardig beschouwen) liggen dan op de loer.

Psychosociale problemen komen op verschillende vlakken en in verschillende stadia van de ziekte voor. Na de diagnosestelling is er angst voor en onzekerheid over de toekomst. Vervolgens zullen er gedurende de gehele ziekteperiode momenten zijn waarop iemand kan vastlopen, o.a. door beperkingen waarmee men geconfronteerd wordt bij het uitvoeren van dagelijkse bezigheden, hobby's e.d., maar ook door nieuwe en veranderende rollen. Men krijgt te maken met sociale rollen als de patiëntenrol en (in sommige gevallen) de arbeidsongeschiktheidsrol en in het dagelijks leven kunnen ook de rollen van partner, ouder of kind veranderen. De partnerrelatie kan ingrijpend veranderen. Gelijkwaardigheid kan worden aangetast. Zeker wanneer er cognitieve problemen ontstaan kan de partner het gevoel krijgen er alleen voor te staan en dreigt overbelasting. Soms heeft dit te maken met gebrek aan inzicht en het onvermogen om met de cognitieve disfunctie om te aan. Psycho-educatie en herijking van de partnerrelatie zijn dan zinnige interventies. Cognitieve revalidatie kan helpend zijn bij het omgaan met deze beperkingen.

Voor de kinderen kan een ouder met MS grote gevolgen hebben. Zij hebben last van onzekerheid en angst over de toekomst. Door de stemmingswisselingen is het vaak onzeker hoe ze hun ouder na schooltijd zullen aantreffen. Vriendjes worden daarom vaak niet mee naar huis genomen. Vaak hebben deze kinderen meer taken in het huishouden maar daar lijken ze niet veel last van te hebben. Helpen in de verzorging van de ouder blijkt voor veel kinderen echter wel belastend te kunnen zijn. Pubertijd hoort een fase te zijn waarin het kind zich afzet tegen zijn ouders. Dat blijkt lastig te zijn als je moeder in een rolstoel zit en het hier moeilijk mee heeft en je vader op zijn tenen loopt om het gezin draaiende te houden. Daar schop je als puber niet gemakkelijk tegenaan. Oudere kinderen die leeftijdsgenoten op kamers zien gaan hebben te maken met een grote innerlijke worsteling. Kiezen voor zichzelf

45

of thuis blijven wonen en de rest van het gezin ondersteunen. Ouders waarvan een kind MS heeft kunnen worstelen met schuldgevoelens omdat ze het kind soms jarenlang hebben overvraagd en hebben zorgen over de toekomst. Zij zien dat het kind niet meekan met het leefritme van leeftijdsgenoten en proberen de balans tussen rust en activiteiten te bewaken.

5 Zowel de partner, de kinderen en de ouders van iemand met MS kunnen behoefte hebben aan begeleiding bij het omgaan met een familielid met MS.

### MS en seksualiteit

10 Bij een groot aantal patiënten wordt het seksuele functioneren verstoord. In de studie van Demirkiranin onder een kleine groep mensen met MS maakte 80,4% melding van een primaire seksuele dysfunctie. Seksualiteit is echter meer dan het seksueel functioneren op zichzelf. Seksualiteit behelst ook identiteit, beleving, gedrag, emoties en rollen. Veel van de symptomen van MS zijn spelbrekers voor seksueel gedrag en beleving. Voorbeelden hiervan zijn incontinentie, vermoeidheid, sensibiliteitsstoornissen en spasmen. Seksualiteit is

15 verbonden met zelfbeeld, lichaamsbeeld, eigenwaarde, stemming, conditie en de kwaliteit van de (intieme) relatie. MS benadeelt regelmatig deze factoren en kan seksualiteit en seksualiteitsbeleving ook via deze weg verstoren.

Om hulp te bieden aan mensen met een seksuele hulpvraag is vaardigheid, tact en gespecialiseerde kennis nodig. Vaak ontbreekt het hieraan of blijkt het geen integraal

20 onderdeel van de hulpverlening aan mensen met MS. Bovendien is de seksuele hulpverlening niet adequaat erkend. Er zijn geen DBC's en een aantal zorgverzekeraars vergoedt seksuologische hulpverlening niet. De werkgroep vindt dit een punt van zorg en aandacht.

### 25 **Aanbevelingen**

1. Aanbevolen wordt om alert te zijn op depressies en andere psychopathologie, vanwege de invloed die het heeft op de kwaliteit van leven en andere klachten die veelvuldig worden gezien bij MS.
2. Aanbevolen wordt vragenlijsten voor het inventariseren van depressieve klachten, zoals de BDI en de HADS te hanteren. Daarbij kan gebruik gemaakt worden van de richtlijnen op het gebied van depressie voor de vaststelling en behandeling van psychopathologie bij MS.
3. Aanbevolen wordt om het informeren over seksuele disfuncties en problematiek neer te leggen bij één van de disciplines zoals bijvoorbeeld MS-verpleegkundigen. Deze discipline kan vervolgens bij enkelvoudige seksuele problematiek verwijzen naar een afdeling medische psychologie in het ziekenhuis, waar de patient onder behandeling is. Bij meer complexe seksuele hulpvragen is verwijzing naar een gespecialiseerd seksuoloog wenselijk.

### **Literatuur**

1. Airlie J, Baker GA, Smith SJ, Young CA. Measuring the impact of multiple sclerosis on psychosocial functioning: The development of a new self-efficacy scale. *Clinical Rehabilitation* 2001;15[3]: 259-265.
2. Avasarala JR, Cross AH, Trinkaus K. Comparative assessment of Yale Single Question and Beck Depression Inventory Scale in screening for depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9[3]: 307-310.



3. Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9[4]: 393-396.
4. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 2006;12[2]: 209-214.
- 5 5. Feinstein A, O'Connor P, Gray T, et al. The effects of anxiety and psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999;5:323-326.
6. Feinstein A, Feinstein K, Gray T, O'Connor P. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997;54[9]: 1116-21
7. Galeazzi GM. Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: Impact of disability and interferon beta therapy. *Neurological Sciences* 2005;26[4]: 255-262.
- 10 8. Honarmand K, Feinstein A. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2009;15[12]: 1518-1524.
9. Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, et al. Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:397-403.
- 15 10. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Beutler L, Gatto N, Langan MK. Identification of Beck Depression Inventory items related to multiple sclerosis. *J Behav Med* 1997;20[4]: 407-414.
11. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Tasch ES. Screening for depression among patients with multiple sclerosis: two questions may be enough. *Mult Scler* 2007;13[2]: 215-219.
12. Patten SB, Fridhandler S, Beck CA, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Mult Scler*. 2003;9(6):616-20.
- 20 13. Pfenning LE, Van der Ploeg HM, Cohen L, Bramsen I, Polman CH, Lankhorst GJ, et al. A health-related quality of life questionnaire for multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 1999;100[3]: 148-155.
14. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46(3):628-32.
- 25 15. Schubert DS, Foliart RH. Increased depression in multiple sclerosis patients. A meta-analysis. *Psychosomatics* 1993;34(2):124-30.
16. Smith RA, Berg JE, Pope LE, Callahan JD, Wynn D, Thisted RA. Validation of the CNS emotional lability scale for pseudobulbar affect (pathological laughing and crying) in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004;10[6]: 679-685.
- 30 17. Sullivan MJ, Weinshenker B, Mikail S, Bishop SR. Screening for major depression in the early stages of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1995;22[3]: 228-231.
18. Vahter L, Kreegipuu M, Talvik T, Gross-Paju K. One question as a screening instrument for depression in people with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* 2007;21[5]: 460-464.
- 35 19. Verdier-Taillefer MH, Gourlet V, Fuhrer R, Alperovitch A. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies-Depression scale in multiple sclerosis. *Neuroepidemiol* 2001;20[4]: 262-267.
20. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36. Suppl:S6-11.
- 40 21. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001;248:416-421.

## HOOFDSTUK 5: MANAGEMENT VAN DE GEVOLGEN

MS kan aanleiding geven tot veel verschillende problemen. De belangrijkste problemen die in de knelpuntanalyse gevonden werden zijn vermoeidheid, conditieverlies, cognitieverlies en psychosociale problemen. Daardoor spelen problemen in het dagelijks functioneren, oftewel een verminderd activiteiten- en participatieniveau een grote rol bij MS. In de literatuur is gezocht naar interventies om klachten te verminderen en het activiteiten- en participatieniveau te verbeteren of in stand te houden. Revalidatiebehandelingen richten zich op meerdere klachten, en hebben tegelijkertijd tot doel het activiteiten- en participatieniveau van de patiënt met MS te verbeteren. Zo kan het voorkomen dat een interventie effect heeft op vermoeidheid, maar ook op het activiteiten & participatieniveau. In dit deel zal begonnen worden met behandelingen om het activiteiten- en participatieniveau bij mensen met MS te verbeteren. Vervolgens zullen paragrafen over de specifieke problemen volgen. Hierbij wordt gefocust op de genoemde knelpunten. Derhalve bevat het geen uitputtende lijst van alle problemen die zich bij MS voor kunnen doen en behandeling van deze problemen. Dit hoofdstuk sluit aan op hoofdstuk 4 dat de screening van cognitieve stoornissen bespreekt. Hierin worden aanbevelingen gedaan over de wijze waarop screening van de meest voorkomende (niet alle) gevolgen van MS kan plaatsvinden. Dit hoofdstuk gaat in op de behandeling ervan.

### 5.1 Behandeling van problemen bij activiteiten en participatie

#### Inleiding

Deze paragraaf geeft antwoord op de volgende uitgangsvraag: Welke behandelmethode heeft de voorkeur bij problemen bij activiteiten en participatie bij mensen met MS en wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

Alleen systematische reviews en gerandomiseerde controle-onderzoeken (RCTs) van voldoende omvang en kwaliteit werden voor dit deel gebruikt. Omdat dubbelblind revalidatie-onderzoek veelal niet mogelijk is, werd dit kwaliteitscriterium voor RCTs niet meegewogen.

#### Behandelingen activiteiten- en participatieniveau en kwaliteit van leven

Uit de literatuursearch voor deze vraag omtrent de behandeling voor het verbeteren van het activiteiten- en participatieniveau zijn 26 artikelen geselecteerd op titel en abstract. Na full-tekst beoordeling bleken hiervan 12 studies relevant. De overige studies zijn geëxcludeerd omdat ze al geïnccludeerd waren in systematische reviews of omdat ze van onvoldoende methodologische kwaliteit waren. Eén studie die geselecteerd was bij de vraag over vermoeidheid over koeltherapie is uiteindelijk onder deze vraag beschreven (Nilsagard 2006).

Met behulp van deze literatuursearch werden 9 uiteenlopende interventies geïdentificeerd: multidisciplinaire revalidatiebehandelingen (klinisch, poliklinisch, aan huis), oefentherapie, robot-assisted looptraining, functionele elektrostimulatie, cannabis, motivational interviewing,

professioneel begeleid zelfzorgprogramma, koeltherapie, en neuromusculaire electrostimulatie bij blaasdisfunctie. Aanvullende literatuursearches gericht op deze interventies werden niet verricht.

#### 5 Multidisciplinaire revalidatiebehandeling

In een systematische review (Khan 2008a) naar de effectiviteit van multidisciplinaire revalidatie (MDR) werden 7 RCT's en 1 gecontroleerde studie (CCT) geïnccludeerd met in totaal 747 patiënten en 73 mantelzorgers. MDR werd gedefinieerd als een klinisch, poliklinisch of thuis uitgevoerd revalidatieprogramma dat gegeven werd door 2 of meer disciplines samen met een arts, en gericht werd op het verbeteren van het activiteiten- of participatieniveau. De revalidatieprogramma's werden uitgevoerd door meerdere van de volgende disciplines: fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, (neuro)psychologie, cognitieve therapie en/of gedragsmanagement, maatschappelijk werk, diëtetiek, orthopedisch schoenen instrumentmakers, en activiteitenbegeleiding of arbeidstherapie. Onderscheid werd gemaakt tussen setting (klinisch, poliklinisch en thuis), hoge (tenminste twee disciplines, minimaal 30 minuten per sessie, 2-3 uur per dag, tenminste 4 dagen per week) en lage (minder intensief dan hoog) intensiteit.

De uitkomstmaten zijn geordend volgens het ICF model: lichaamsfuncties, beperkingen bij activiteiten (A) en participatie (P). De laatste twee zijn relevant voor dit hoofdstuk en daarom samen met de belangrijkste kenmerken van de afzonderlijke studies samengevat in tabel 1. Een meta-analyse was niet mogelijk door de diversiteit in uitkomstmaten.

**Tabel 1: Samenvatting geïnccludeerd studies (Khan 2008a)**

Studie	Populatie / Follow up	Interventie/controle	Uitkomst (Activiteiten/Participatie)
1. Klinische revalidatie versus Controlegroep (n=111)			
Freeman 1997	P: 66 F: 6 weken	I : 3-4 weken klinische MDR C : wachtlijst zonder interventie	A: FIM ↑ P : LHS ↑, GNDS ↑
Craig 2003	P: 40 MS patiënten na methylprednisolonkuur F: 12 weken	I: Klinische of poliklin. MDR C: standaard zorg	A: BI ↑ P : HAP ↑, SF36 =
2. Klinische revalidatie versus poliklinische revalidatie (n=84)			
Francabandera 1988	P: 84 patiënten met ernstige MS F: 3 maanden	I: klinische MDR C: poliklinische MDR	A: ISS ↑, hulpmiddelenbehoefte =, hulpbehoefte = P : niet gemeten
3. Thuisrevalidatie versus controlegroep (n=201)			
Pozzilli 2002	P: 201 patiënten F: 12 maanden	I: MDR thuis C: standaard poliklinische behandeling	A: FIM =, FSS = P: SF36: bodily pain ↑, general health ↑, social functioning ↑, emotional role ↑
4. Poliklinische revalidatie versus controlegroep (n=351)			
Patti 2002 en 2003	P: 111 patiënten F: 6 weken voor SF36 ↑, FIS ↑, SET ↑ en 12	I: hoog-intensieve poliklinische MDR (6 dagen per week, 6 weken, daarna 6 weken thuis	A: FIM ↑ P: SF36 ↑, FIS ↑, SET ↑

	weken voor FIM	zelf oefenen) C: thuisoefeningen	
Stuifbergen 2003	P: 121 vrouwelijke MS patiënten F: 6 maanden	I: 8 weken laag-intensief poliklinisch multidisciplinair "wellness interventieprogramma" C: wachtlijst	A: ISS = P: barriers tav gezondheidsbevorderende maatregelen =, persoonlijke support =, self-efficacy (SRAHP) ↑, gezondheidsbevorderend gedrag (HPLP-II) ↑, SF36 mental health ↑, SF36 bodily pain ↑
Guangenti-Tax 2000	P: 73 patiënt-mantelzorgeenheden F: 12 maanden	I: Laag-intensieve MS groepsbehandeling voor patiënten en mantelzorgers gedurende 12 maanden (2 sessies/maand en 10 workshops) C: standaard zorg (niet gespecificeerd)	A: ISS = P: SF36 general health ↑ for patients and carers
DiFabio 1997 en 1998	P: 46 patiënten F: 12 maanden	I: laag-intensieve (1 dag per week, 1 jaar lang) poliklinische behandeling C: wachtlijst	A: fatigue ↑, RIC-FAS = P: SF36 ↑, MSQOL-54 ↑

P: populatie; F: follow-up duur; I: interventie; C: controle conditie; A: activiteitsniveau; P: participatieniveau; ↑ : verbetering tov controlegroep, =: geen verschil tussen groepen, ↓: slechter dan controlegroep

##### 5 Samengevat toont deze review dat:

- klinische MDR een positief korte termijn effect heeft op het activiteiten- en participatieniveau (sterk bewijs, beschikbare follow up maximaal 6 maanden);
- hoog intensieve poliklinische revalidatie een positief korte termijn effect heeft op het activiteitsniveau, en leidt tot een verbetering van kwaliteit van leven (beperkt bewijs, beschikbare follow up maximaal 12 maanden),
- laag intensieve revalidatie en thuisrevalidatie leiden tot verbetering van de kwaliteit van leven (sterk bewijs), en verbeteringen in algemene gezondheid (beperkt bewijs), en
- laag intensieve revalidatie leidt tot verbeteringen in sociale activiteiten voor mantelzorgers (beperkt bewijs).

Een RCT (Khan 2008b) (n=101) onderzocht de effectiviteit van revalidatie door de toepassing van een intensief, op maat gemaakt, klinisch of poliklinisch revalidatieprogramma van maximaal 6 weken, die werd vergeleken met een wachtlijst controlegroep.

Uitkomstmeting vond plaats na 12 maanden. Op activiteitsniveau liet de interventiegroep betere Functional Independence Measure (FIM) scores zien dan de controlegroep. Op participatieniveau werden geen verschillen gevonden tussen beide groepen op de Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS) en General Health Questionnaire (GHQ).

##### 25 Oefentherapie

Er zijn 3 systematische reviews naar het effect van oefentherapie verricht (Rietberg 2004, Asano 2009, Snook 2009).

Rietberg et al (2005) hebben 9 RCT's (n=260, gemiddelde leeftijd 35-54 jaar) van hoge methodologische kwaliteit geïnccludeerd en gekeken naar uitkomsten op het activiteiten-niveau en kwaliteit van leven. Tabel 2 toont de resultaten van de best-evidence synthese voor de 6 RCT's (n=164) die oefentherapie vergeleken met geen oefeningen. Er is bewijs dat oefentherapie leidt tot verbeteringen op het activiteitsniveau (mobiliteit, sterk bewijs; armfunctie, matig bewijs). Er is geen bewijs voor verbeteringen op het gebied van ADL en kwaliteit van leven. Naast deze 6 RCT's vergeleken 3 RCT's een specifieke oefeninterventie met een generieke oefeninterventie. Het blijkt dat de specifieke en meer generieke interventies vergelijkbare effecten hebben.

**Tabel 2: Best evidence-synthese**

	<b>Uitkomstmaat</b>	<b>Meetinstrument</b>
Sterk bewijs	Activiteiten voor mobiliteit	Rivermead Mobility Index, timed transfer, balance time en walking cadence
Matig bewijs	Hand en arm gebruik	Nine-Hole Peg Test
Geen bewijs	ADL en instrumentele ADL in het algemeen	
	HRQoL	MSIS, Functional Assessment of Multiple Sclerosis en Sickness Impact Profile

Asano (2009) beschrijft in een review 11 RCT's van voldoende methodologische kwaliteit (n=502, gemiddelde leeftijd 30-65 jaar) naar het effect van oefentherapie (aerobics, yoga, krachttraining en rek- en strekoefeningen) op de verschillende ICF domeinen, en kwaliteit van leven. Zij vonden een gemiddelde effectsize over alle ICF-uitkomsten van 0,55 (95%CI 0,45-0,66). Voor uitkomsten op activiteitsniveau varieerden de effectsizes van -0,06 tot 0,48, en voor uitkomsten op participatieniveau en kwaliteit van leven van -0,36 tot 2,56. Samenvattend toont deze review dat er enig bewijs is dat oefentherapie positieve effecten heeft op activiteiten- en participatieniveau, en kwaliteit van leven.

Snook en Motl (Snook 2009) reviewden 22 studies (n=600) naar het effect van oefeningstherapie op mobiliteit (lopen). De non-experimentele en experimentele studies zijn uitgevoerd tussen 1960 en 2007, en moesten voldoende informatie bevatten om effectgroottes te kunnen berekenen. Een groot aantal studies komt overeen met de studies geïnccludeerd door Asano (2009). De interventies bestond uit aerobe, non-aerobe, of krachtoefeningen, of een combinatie hiervan. Er werd een gewogen effectsize van 0,19 (95% CI 0,09-0,28) gevonden in het voordeel van de interventiegroep. De effectsize werd 0,32 (95% CI 0,19-0,44) indien de interventiegroep werd gesuperviseerd, en 0,28 (95% CI 0,15-0,41) indien de duur van de interventie minder dan drie maanden was.

### Robot-assisted looptraining

Het effect van robot-assisted looptraining is onderzocht bij mensen met MS met ernstige beperkingen bij het lopen (EDSS>6) (n=35, gemiddelde leeftijd 50 jaar) (Beer 2008). Alle

5 deelnemers kregen een aangepaste revalidatiebehandeling zonder loopoefeningen. De interventiegroep (n=19) kreeg bovenop deze behandeling robot-assisted looptraining die bestond uit 15 sessies van 30 minuten gedurende drie weken. Hoewel beide groepen verbeterden, was er geen verschil in verandering in loopsnelheid na 3 weken tussen beide groepen. Na 6 maanden waren alle scores hetzelfde als op baseline.

#### Functional electrostimulation

10 Het effect van looptraining met behulp van functionele elektrostimulatie (FES) werd onderzocht in een pilot RCT bij 44 patiënten (EDSS 4-6,5) met secundair progressieve MS (Barrett 2009). De interventiegroep kreeg FES, de controlegroep kreeg fysiotherapie met oefeningen voor thuis gedurende 18 weken. De primaire uitkomstmaat was de loopsnelheid gemeten zonder gebruik te maken van FES over 10 minuten na 18 weken. Er bleek een verschil in verandering in loopsnelheid te bestaan van 0,08 (95%CI 0,01-0,15) m/s in het voordeel van de controlegroep. Er zijn wel aanwijzingen voor verbeteringen in loopsnelheid bij gebruik van FES als orthese.

#### Cannabis

20 Het effect van cannabisextract (2,5 mg tetrahydrocannabinol en 0,9 mg cannabidiol) is onderzocht in een dubbelblinde RCT (n=37) bij mensen met MS met een gecontroleerde vorm van spasticiteit (Vaney 2004). De gemiddelde leeftijd was 55 jaar (SD 10) jaar, en de gemiddelde ziekteduur 17 (SD 8,4) jaar. Er werden geen verschillen gevonden tussen beide groepen ten aanzien van mobiliteit (Rivermead Mobility Index en 10 minuten looptest).

#### Motivational interviewing

25 Het effect van motivational interviewing en telefonische begeleiding is onderzocht bij mensen met MS in een RCT (n=130) (Bombardier 2008). De gemiddelde leeftijd was 46 jaar, 78% was vrouw en 70% had RRMS. De interventie bestond uit een eenmalig motivational interview op locatie en vervolgens vijf sessies van telefonische begeleiding en werd vergeleken met een wachtlijstcontrolegroep. Na 12 weken scoorde de interventiegroep significant ( $p < 0,01$ ) hoger op de primaire uitkomst de Health Promoting Lifestyle Profile II, met name de subschalen fysieke activiteit, spirituele groei en stress management. De interventiegroep scoorde ook beter op de secundaire uitkomstmaten de mentale gezondheidsschaal van de SF36 ( $p = 0,02$ ) en vermoeidheid (MFIS).

#### Professioneel begeleid zelfzorgprogramma

35 Het effect van een programma gericht op het verbeteren van zelfverzorging is onderzocht in een RCT bij 183 patiënten (gemiddelde leeftijd 51 jaar, twee keer zoveel vrouwen) met MS (O'Hara 2001). De interventie bestond uit twee 1 a 1,5 uur durende discussiesessies in een groep of individueel binnen een maand onder leiding van een zorgprofessional. Het onderwerp van deze discussies was zelfverzorging. Er werd gebruik gemaakt van een informatieboekje over dit onderwerp. De controlegroep kreeg geen enkele interventie. Het activiteiten- en participatieniveau werd gemeten met de Barthel Index, een mobiliteitschaal, de SF36 en de Standard Day Dependency Record. Dit laatste meetinstrument meet de onafhankelijkheid bij het uitvoeren van algemene dagelijkse levensverrichtingen en bevat 2  
45 subschalen: de SDDRO meet het aantal keer dat iemand hulp nodig heeft gehad in de

5 laatste 24 uur bij een bepaalde activiteit en de SDDRE geeft een indicatie hoe essentieel deze hulp was. De interventiegroep scoorde bescheiden maar significant beter op de SDDRE (p=0,04), en de SF36 subschalen vitaliteit (p=0,05) en mentale gezondheid (p=0,04). De Barthel Index, de mobiliteitschaal, de overige SF36 subschalen, en de SDDRO toonden geen significante verschillen.

### Koeltherapie

10 Hier wordt één onderzoek naar het effect van koeltherapie beschreven (NASA/MS Cooling Study Group 2003). In de paragraaf over vermoeidheid werd reeds aan de andere studie op dit gebied aandacht geschonken (Nilsagard 2006).

15 In een complexe studie (n=84, gemiddelde leeftijd 48 jaar, 62% vrouw) zijn de de effecten die direct na eenmalige koeling optreden (acute effecten) en de effecten die optreden bij regelmatige koeling (chronische effecten) onderzocht bij MS patiënten met zelfgerapporteerde warmtegevoeligheid (NASA 2003). In het deel dat de acute effecten van koeling van 12,7°C vergeleek met sham-koeling werd geen verschil tussen de groepen gevonden op de MSFC en visus. De voor dit hoofdstuk relevantere, maar slecht gecontroleerde en niet geblindeerde studie naar de chronische effecten van koeling van 20 12,7°C gedurende 1 uur per dag voor een totale duur van 4 maanden liet, vergeleken met een niet behandelde groep, verbeteringen zien in vermoeidheid, subjectief gerapporteerde cognitieve klachten en subjectief gerapporteerde kracht gedurende enkele uren na de dagelijkse koeling. Er werden geen verschillen aangetoond op MSFC en visus.

### Neuromusculaire elektrische stimulatie bij blaasdisfunctie

25 Het effect van neuromusculaire elektrostimulatie (NMES) is onderzocht in een dubbelblinde RCT (n=74, gemiddelde leeftijd 52 jaar, 57 vrouwen) (McClurg 2008). Beide groepen kregen standaard bekkenbodemspiertraining en electromyografie biofeedback. De interventiegroep kreeg NMES en de controlegroep placebo-NMES gedurende 9 weken. In beide groepen daalde het aantal lekperiodes (primaire uitkomst: interventiegroep met 85% (p=0,001), 30 controlegroep met 47% (p=0,001)). De interventiegroep scoorde hier beduidend beter dan de controlegroep (p=0,0028). Ook de meeste secundaire uitkomsten verbeterden meer in de interventiegroep. Er werden geen noemenswaardige bijwerkingen gevonden. De motivatie en compliance waren hoog. Na de studieperiode (16 en 24 weken) waren er geen verschillen meer tussen de groepen.

35

## Conclusies

### Revalidatieprogramma's

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat klinische multidisciplinaire revalidatie tenminste een positief korte termijn effect heeft op het activiteiten- en participatieniveau.
	A2 <i>Freeman 1997, Craig 2003</i>
	A2 <i>Khan 2008b</i>

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat hoog intensieve poliklinische revalidatie een positief effect heeft op het activiteitsniveau, en leidt tot verbetering van de kwaliteit van leven.  <i>A2 Khan 2008b; Patti 2002; Patti 2003</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Het is waarschijnlijk dat laag intensieve revalidatie en thuisrevalidatie leiden tot verbetering van de kwaliteit van leven, maar niet tot verbetering van het activiteitsniveau.  <i>B Pozzilli 2002; Stuifbergen 2003; DiFabio 1997; DiFabio 1998; A2 Khan 2008b</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat laag intensieve revalidatie leidt tot verbeteringen in de algemene gezondheid en sociale activiteiten voor mantelzorgers.  <i>B Guagenti-Tax 2000</i>
-----------------	--

### Oefentherapie

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat oefentherapie een positief effect heeft op het activiteitsniveau (met name mobiliteit).  <i>A2 Rietberg 2005, Snook2009</i> <i>B Asano 2009, Beer 2008</i>
-----------------	---

5

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat het effect van oefentherapie groter is indien de oefeningen worden gedaan met supervisie.  <i>A2 Snook 2009</i> <i>B Barrett 2009</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Het is niet aangetoond dat een bepaald type oefentherapie de voorkeur heeft.  <i>A2 Rietberg 2005</i>
-----------------	---

### Robot-assisted looptraining

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat robot-assisted looptraining geen meerwaarde heeft boven oefentherapie bij mensen met MS en een EDSS>6.  <i>B Beer 2008</i>
-----------------	---

10



## FES

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat looptraining met functionele elektrostimulatie (FES) niet leidt tot verbetering in de mobiliteit (zonder gebruik FES) bij mensen met SPMS.  <i>B Barrett 2009</i>
-----------------	--

## Cannabisextract

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat cannabis extract geen effect heeft op de mobiliteit bij mensen met MS en spasticiteit.  <i>B Vaney 2004</i>
-----------------	--

5

## Motivational interviewing en telefonische begeleiding

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat telefonische begeleiding op basis van motivational interviewing leidt tot verbeteringen in gezondheidsgedrag, mentale gezondheid en vermoeidheid.  <i>B Bombardier 2008</i>
-----------------	--

## Professioneel begeleid zelfzorgprogramma

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat een professioneel begeleid zelfzorgprogramma niet leidt tot verbetering van de zelfverzorging, maar wel leidt tot enige verbetering van vermoeidheid en algemene gezondheidstoestand.  <i>B O'Hara 2001</i>
-----------------	--

10

## Koeltherapie

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat koeling met een koelpak positieve effecten heeft op de mobiliteit en vermoeidheid voor de duur van enkele uren.  <i>B NASA/MS Cooling Study Group</i>
-----------------	--

## Neuromusculaire electrostimulatie bij blaasdisfunctie

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat bij MS patiënten met blaasdisfunctie het toevoegen van NMES aan bekkenbodemspiertraining en electromyografie biofeedback leidt tot verbeteringen in blaasfunctie.  <i>A2 McClurg 2008</i>
-----------------	---

## Overige overwegingen

15

Klinische revalidatie wordt in Nederland niet frequent toegepast in vergelijking met andere Europese landen. Dit heeft mede te maken met de organisatie van zorg in Nederland.

Derhalve zijn de vergelijkingen tussen poliklinische en klinische revalidatie minder richtinggevend voor de aanbevelingen in deze richtlijn. In Nederland is een goed ontwikkeld systeem van eerstelijns fysiotherapie, ergotherapie en logopedie waardoor het in Nederland beter mogelijk is om in de buurt van de patiënt te behandelen. Deze therapeuten zullen echter niet veel MS patiënten zien en dus weinig ervaring met deze ziekte opbouwen. Door een goede overdracht naar deze therapeuten vanuit de revalidatie-instellingen – zijnde revalidatiecentra of revalidatieafdelingen in ziekenhuizen – en vice versa, en door het aanbieden van mogelijkheden tot ruggespraak kan er toch adequaat en in de buurt van de patiënt behandeld worden. Hierdoor ontstaat de mogelijkheid om de sociale situatie, de voorkeur en de doelen van de patiënt mee te wegen bij het opstellen van een revalidatieplan.

Een belangrijk onderdeel van een multidisciplinaire revalidatiebehandeling is het onderling - tussen de verschillende betrokken behandelaars - afstemmen van de behandeldoelen. Bij iedere vorm van multidisciplinaire revalidatiebehandeling dienen afspraken gemaakt te worden over de wijze waarop deze afstemming vorm krijgt.

De gevonden resultaten voor robot-assisted looptraining, functionele elektrostimulatie (FES), Cannabis, motivational interviewing, professioneel begeleid zelfzorg programma, koeltherapie en neuromusculaire elektrostimulatie (NMES) bij blaasdisfunctie zijn incompleet. Derhalve is het niet mogelijk om op basis van deze bevindingen gedegen aanbevelingen te formuleren.

### Aanbevelingen

1. Bij problemen op het gebied van activiteiten en participatie bij mensen met MS wordt multidisciplinaire revalidatiebehandeling aanbevolen. Hierbij dienen de behandeldoelen bij voorkeur onderling te worden afgestemd.
2. De uitgebreidheid en complexiteit van de activiteiten- en participatieproblemen, en de sociale situatie, wensen en doelen van de patiënt bepalen in welke setting en met welke intensiteit de revalidatiebehandeling wordt uitgevoerd.
3. Bij beperkte mobiliteit wordt oefentherapie bij voorkeur onder supervisie van een fysiotherapeut aanbevolen.

25

### Literatuur

1. Asano M, Dawes DJ, Arafah A, Moriello C, Mayo NE, Asano M, et al (2009). What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials?[see comment]. [Review] [34 refs]. Multiple Sclerosis 15[4], 412-421.
2. Barrett CL, Mann GE, Taylor PN, Strike P, Barrett CL, Mann GE, et al (2009). A randomized trial to investigate the effects of functional electrical stimulation and therapeutic exercise on walking performance for people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 15[4], 493-504.
3. Beer S, Aschbacher B, Manoglou D, Gamper E, Kool J, Kesselring J, et al (2008). Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. Multiple Sclerosis 14[2], 231-236.
4. Bombardier CH, Cunniffe M, Wadhvani R, Gibbons LE, Blake KD, Kraft GH, et al (2008). The efficacy of telephone counseling for health promotion in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 89[10], 1849-1856.

35

5. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler.* 2008;14(1):35-53. 2
- 5 6. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73[18]: 1478-1484.
7. Gallien P, Nicolas B, Robineau S, Pétrilli S, Houedakor J, Durufle A. Physical training and multiple sclerosis. *Ann Readapt Med Phys.* 2007 Jul;50(6):373-6, 369-72.
- 10 8. Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1997 Aug;42(2):236-44.
9. Khan FT-S (2008a). Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*
10. Khan F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ, Khan F, Pallant JF, et al (2008b). Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79[11], 1230-1235.
- 15 11. Nilsag+Ñrd Y, Denison E, Gunnarsson L. Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis - a randomized trial. *Disability & Rehabilitation: Assistive Technology* 2006;1[4]: 225-233.
- 20 12. NASA/MS Cooling study Group. Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, et al. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003; 60[12]: 1955-1960.
13. O'Hara L, Cadbury H, De SL, Ide L, O'Hara L, Cadbury H, et al (2002). Evaluation of the effectiveness of professionally guided self-care for people with multiple sclerosis living in the community: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 16[2], 119-128.
- 25 14. Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zalisova M, Foubikova B, Martinkova P, et al. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006;12[2]: 227-234.
- 30 15. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G, Rietberg MB, Brooks D, et al. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [1], CD003980. 2005.
16. Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, et al (2003). A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 60[12], 1955-1960.
- 35 17. Snook EM, Motl RW, Snook EM, Motl RW (2009) Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabilitation & Neural Repair* 23[2], 108-116.
18. Sutherland G, Andersen MB. Exercise and multiple sclerosis: physiological, psychological, and quality of life issues. *J Sports Med Phys Fitness.* 2001;41(4):421-32.
- 40 19. Vahtera T, Haaranen M, Viramo-Koskela AL, Ruutiainen J, Vahtera T, Haaranen M, et al (1997). Pelvic floor rehabilitation is effective in patients with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* 11[3], 211-219.
20. Vaney CH-G (2004). Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple Sclerosis* 10[4], 417-424.
- 45

## 5.2 Behandeling van cognitieve stoornissen

50 Zoals in 4.1 werd vastgesteld, komen cognitieve stoornissen regelmatig voor bij mensen met MS. In deze paragraaf wordt besproken hoe de behandeling hiervan kan plaatsvinden op basis van de uitgangsvraag: Welke behandelmethode heeft de voorkeur bij cognitieve stoornissen bij mensen met MS, en wanneer zouden deze toegepast moeten worden? Voor de behandeling van cognitieve stoornissen bij mensen bij MS zijn er twee benaderingen: de

niet-medicamenteuze behandeling (cognitieve revalidatie) en de medicamenteuze behandeling.

### **Cognitieve revalidatie**

5

Met betrekking tot cognitieve revalidatie werden 12 artikelen geselecteerd op basis van het abstract. Hiervan werden er 5 na lezen van het volledige artikel geëxcludeerd. Dit betrof een niet systematisch uitgevoerde review (Crayton 2006), een studie naar een behandelprogramma dat niet specifiek gericht was op cognitie (Khan 2008) en 3 studies (Jonsson 1993, Chiaravallotti 2005 en Plohmann 1998) die ook waren opgenomen in de review van O'Brien (2008), die in de onderstaande tekst beschreven wordt. De review van O'Brien werd na de search aan de selectie toegevoegd omdat het als een zeer relevante review werd beoordeeld en om onduidelijke redenen niet uit search kwam.

10

15

Voor de wetenschappelijke onderbouwing zijn de volgende artikelen gebruikt; O'Brien 2008, Tesar 2005, Brenk 2008, Solari 2004, Vogt 2009, Hildebrandt 2007 en Goverover 2008.

20

In een overzichtartikel van Chiaravallotti uit 2008 wordt de actuele kennis beschreven van cognitieve problematiek bij MS (Chiaravallotti 2008). Hierin wordt aangegeven dat er verschillende revalidatieprogramma's zijn, die zich vooral richten op aandacht- en geheugenproblematiek en dat er grote behoefte is aan onderzoek naar het effect van deze behandelprogramma's. Een uitgebreide review van cognitieve revalidatieprogramma's includeerde 16 studies (O'Brien 2008). In deze review werden per cognitief domein de beschikbare studies beoordeeld en geclassificeerd naar level of evidence (volgens Cicerone 2000 en 2005). Voor het domein "aandacht" bleek weinig evidence beschikbaar. Voor het domein "leren en geheugen" werden in totaal 8 studies geselecteerd. In een goed opgezette trial werd bewijs gevonden voor de effectiviteit van de gemodificeerde "story memory" techniek, waarmee door middel van visualisatie en verbale context de opslag van informatie in het lange-termijn geheugen wordt ondersteund (Chiaravallotti 2005). Op basis van bewijs uit 2 studies van relatief lagere kwaliteit dit als behandeloptie worden aanbevolen. Dezelfde interventie, maar dan via een computerprogramma liet echter tegenstrijdige effecten zien in 2 studies. Op basis van de gegevens uit deze studies konden geen specifieke aanbevelingen worden geformuleerd ten aanzien van met de computer ondersteunde geheugentechnieken.

25

30

35

40

45

De toepasbaarheid van "self-generation" bij het verbeteren van de uitvoering van alledaagse activiteiten werd getest bij 20 mensen met MS (80% RRMS) en 18 gezonde controlepersonen (Goverover 2008). Er moesten 4 taken worden uitgevoerd: 2 op het gebied van maaltijdbereiding en 2 op het gebied van financieel management. De taken werden geheel voorgeschreven via een zogenaamde "provided condition" (de taak werd beschreven in 12 stappen die op 12 kaartjes gepresenteerd werden), of gedeeltelijk via een zogenaamde "generated condition" (opnieuw 12 kaartjes, maar nu was een woord weggelaten dat door de deelnemer ingevuld diende te worden). De score werd bepaald door het aantal stappen dat herinnerd werd en het kunnen volgen van de correcte volgorde van de stappen. De "recall" werd getest na 30 minuten en na 1 week. De score voor taken die werden aangeleerd in de "generated condition" was significant hoger dan voor taken

uitgevoerd in de “provided condition” ( $p < 0,01$ ). Zowel de MS-groep als de controlegroep ondervonden voordeel van “generated” versus “provided” informatie. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de MS-groep en de controlegroep in het aantal items dat herinnerd werd.

5

Er zijn diverse studies naar de effectiviteit van computerprogramma's zoals BrainStim (Vogt 2009), Brain-Gym (Brenk 2008) en RehaCom (Tesar 2005, Solari 2004). Ook cognitieve training op de computer in de thuissituatie is onderzocht door Hildebrandt et al (Hildebrandt 2007).

10

Deze cognitieve trainingsprogramma's zorgen voor betere prestaties op tests die een beroep doen op mentale snelheid (Vogt 2009), werkgeheugen (Vogt 2009, Hildebrandt 2007), aandacht (Brenk 2008), geheugen (Brenk 2008; Tesar 2005; Hildebrandt 2007) en executief functioneren (Tesar 2005). De studie van Solari (2004) laat echter geen verbetering op tests zien. Als sprake is van een effect, dan is dikwijls sprake van een taakspecifieke uitkomstmaat. Aanwijzingen dat dergelijke effecten ook generaliseren naar het functioneren in het dagelijks leven ontbreken. Er is daarom geen grondslag deze behandelingen aan te bieden in de klinische praktijk.

15

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat de gemodificeerde “story memory” techniek effect heeft op het onthouden bij mensen met MS.  <i>A2 O'Brien 2008</i>
-----------------	---

20

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat “self generation” toepasbaar is bij mensen met MS voor het behandelen van stoornissen in leren en geheugen, met name in niet gecomputeriseerde vorm. Ook aannemelijk is dat self generation bij kan dragen aan het leren van dagelijkse activiteiten.  <i>A2 O'Brien 2008</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat “self generation” helpt bij het onthouden van de deelstappen van complexere dagelijkse activiteiten waardoor een verbetering optreedt van de uitvoering ervan.  <i>A2 Goverover 2008</i>
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat cognitieve training met behulp van computerprogramma's een significant effect kan hebben op de prestaties op diverse cognitieve testen, terwijl er over generalisatie naar het functioneren in het dagelijks leven weinig bekend is.  <i>B Vogt 2009, Solari 2004, Brenk 2008, Tesar 2005, Hildebrandt 2007</i>
-----------------	--

## Overige overwegingen

- Hoewel cognitieve stoornissen frequent voorkomen bij mensen met MS en de invloed op de kwaliteit van leven groot is, is er nauwelijks onderzoek gedaan naar de effecten van cognitieve revalidatie in deze populatie. Uit onderzoek in andere hersenletselpopulaties (Cicerone 2005, richtlijn cognitieve revalidatie NAH ZonMw 2010) zijn er aanwijzingen dat training gericht op het verbeteren van cognitieve functies zelf, zoals het tempo van informatieverwerking, niet zinvol is, omdat er onvoldoende bewijs is voor de generalisatie naar het dagelijkse leven. In de richtlijn wordt compensatoire strategietraining aanbevolen. Dergelijke interventies zijn gericht op het verminderen van de negatieve gevolgen van de stoornissen en niet op het herstellen van de cognitieve functies zelf. Het is aannemelijk dat dergelijke trainingen bij alle patiëntenpopulaties effectief zijn. De in de revalidatie gebruikte protocollen 'geheugenstrategietraining', omgaan met tijddruk en behandeling van executieve functiestoornissen kunnen daarom ook worden overwogen bij de groep MS-patiënten.
- Voor meer informatie over cognitieve revalidatie:
- Richtlijn Cognitieve Revalidatie ZonMw, 2007.
  - Neuropsychologische behandeling. Ponds e.a. (2010).
  - Diverse (evidence-based) protocollen zijn te verkrijgen via de website; [www.neuropsychologischebehandeling.nl](http://www.neuropsychologischebehandeling.nl).

20

### Aanbeveling

Aanbevolen wordt om compensatiestrategieën te leren of specifieke vaardigheden te trainen wanneer er sprake is van cognitieve stoornissen. Dit kan de negatieve gevolgen van deze stoornissen tegengaan.

## Medicamenteuze behandeling

- 25 In deze samenvatting van de literatuur wordt uitsluitend ingegaan op de symptomatische behandeling van cognitieve stoornissen en niet op het effect van algemene behandeling van MS (middels bijvoorbeeld immunomodulerende medicatie) op cognitieve stoornissen.

30 Met betrekking tot farmacologische behandeling werden op basis van de abstract 14 artikelen geselecteerd. Hiervan zijn er 6 geëxcludeerd: 2 niet systematisch uitgevoerde reviews, 2 artikelen die overlappen met andere artikelen die in onderstaande tekst opgenomen zijn en 2 artikelen die onderzoeken beschrijven waarin geen medicamenteuze interventie wordt getest.

### 35 Acetylcholinesteraseremmers

Twee artikelen beschrijven trials met donepezil, een acetylcholinesteraseremmer. Green et al (Green 2000) onderzochten donepezil 10 mg per dag in een open label trial met een interventieduur van 12 weken bij mensen met MS (n=17) met matige tot ernstige cognitieve stoornissen (gemiddelde score op de Mini Mental State Examination (MMSE) van 16,5). Er werden significante verbeteringen gevonden in diverse domeinen, waaronder geheugen en aandacht. In de andere trial met een interventieduur van 24 weken werd donepezil 10 mg

40

per dag vergeleken met placebo in een groep mensen met MS (n=69) met een MMSE-score  $\geq 26$  (Christodoulou 2006). In deze trial werd een verbetering in verbaal geheugen gevonden, maar geen effect op andere cognitieve domeinen.

5 Een andere acetylcholinesteraseremmer, rivastigmine, werd in een trial bij 60 mensen met MS vergeleken met placebo (Shaygannejad 2008). De interventieduur bedroeg 12 weken. Er werd geen verschil in effect gevonden tussen beide groepen ten aanzien van geheugen, gemeten met de Wechsler Memory Scale.

10 In een systematische review werd het gebruik van acetylcholinesteraseremmers voor cognitieve stoornissen bij mensen met MS onderzocht (Christodoulou 2008). De belangrijkste conclusie uit de review is dat voor acetylcholinesteraseremmers het sterkste bewijs bestaat ten opzichte van andere middelen, maar dat dit bewijs nog onvoldoende is om behandeling met acetylcholinesteraseremmers op dit moment aan te bevelen.

### Psychostimulantia

15 Een andere groep medicijnen die vrij recent zijn getest op hun effectiviteit bij cognitieve stoornissen zijn psychostimulantia. In een kleine trial (n=21) werd het effect van modafinil 200 mg per dag gedurende 8 weken vergeleken met placebo (Lange 2009). Er bleek een significant effect te zijn op aandacht, gemeten met behulp van de "D2 concentratie test" in de modafinilgroep ten opzichte van de placebogroep. Een eveneens kleine trial (n=26)  
20 onderzocht het effect van eenmalig 10 mg. methylfenidaat ten opzichte van placebo (Harel 2009). In de methylfenidaatgroep werd een significante verbetering ( $p < 0,001$ ) gevonden op de "Paced auditory serial addition test" 2 en 3. In de placebogroep werden geen significante veranderingen waargenomen. In een trial bij 151 mensen met MS werd L-amfetamine in een dosering oplopend naar 30 mg per dag vergeleken met placebo (Morrow 2009). Na 4 weken  
25 werd geen verschil gevonden op de primaire uitkomstmaten: "subject global assessment of change" en "symbol digit modalities test". Er werd wel een significante verbetering gevonden in het voordeel van de amfetaminegroep voor de uitgestelde reproductie van de "California verbal learning test" en op de totale opnamecapaciteit en de uitgestelde reproductie van de "brief visual memory test revised".

30 In een trial naar het effect van pemoline en amantadine op vermoeidheid werd in een subset (n=45) ook het effect op het cognitief functioneren getest (Geisler 1996). In alle groepen (inclusief de placebogroep) werd een significante verbetering in aandacht, verbaal geheugen en psychomotorische snelheid gevonden. Alleen op "Digit symbol modalities test" (geschreven test) werd een significant verschil tussen de interventiegroepen gevonden in  
35 het voordeel van de amantadine-groep.

In een andere trial (Morrow 2009) werd de veiligheid en effectiviteit van amfetamine onderzocht op cognitief dysfunctioneren (n=151 met geobjectiveerde cognitieve stoornissen). De  
40 interventiegroep kreeg 30 mg L-amfetaminesulfaat oraal gedurende 29 dagen. De interventiegroep scoorde significant beter op leren en uitgestelde reproductie gemeten met de California Verbal Learning Test, second edition (CVLT2), en de Brief Visual Memory Test-Revised (BVMTR). Er was geen significant effect op de primaire uitkomstmaat, de Subject Global Assessment of Change and Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Vijf  
45 patiënten trokken zich vanwege bijwerkingen terug uit de studie (waarvan 1 in de

placebogroep). Omdat de positieve resultaten zich voordeden op secundaire uitkomstmaten, is de conclusie dat de studie herhaald zou moeten worden alvorens amfetamine aanbevolen kan worden.

## 5 Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat donepezil in een dosering van 10 mg per dag een gunstig effect heeft op het verbaal geheugen en op andere cognitieve domeinen met lichte tot ernstige afwijkingen op de MMSE.  <i>B Christodoulou 2006</i> <i>C Greene 2000</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Voor rivastigmine werd na 12 weken geen effect gevonden voor geheugenprestaties op de "Wechsler Memory Scale".  <i>B Shaygannejad 2008</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat modafinil en methylfenidaat een gunstig effect hebben op de aandacht.  <i>C Lange 2009, Harel 2009</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat Pemoline en amantadine niet meer effect lijken te hebben dan placebo effect op aandacht, verbaal geheugen en psychomotorische snelheid bij vermoeidheidsklachten.  <i>A2 Geisler 1996</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat amfetamine in een dosering van 30 mg per dag een effect heeft op leren en vertraagde herinnering, maar bevestigend onderzoek is nodig om het effect vast te stellen.  <i>A2 Morrow 2009</i>
-----------------	--

10

## Overige overwegingen

Uit voorgaande blijkt dat er zeer weinig onderzoek gedaan is naar de effectiviteit van medicamenteuze behandeling bij cognitieve stoornissen bij MS. De patiëntenpopulaties in de studies zijn heel klein en verschillende studies werken met medicatie die niet hier in de handel is. Zo is donepezil in Nederland niet verkrijgbaar, en ook niet geregistreerd. Verder is er recent een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter studie in Amerika afgerond die het effect van donepezil op cognitie bij MS heeft beoordeeld. De studieresultaten zijn negatief en bevestigen de eerdere kleinere studies van Christodoulou 2006 en C Greene 2000 niet (persoonlijke mededeling R. Benedict). Cognitieve stoornissen zijn meestal geen

20



aanleiding om medicatie voor te schrijven en niet medicamenteuze interventies gericht op het leren omgaan met de cognitieve stoornissen verdienen de voorkeur.

5 Door het ontbreken van specifieke richtlijnen voor medicamenteuze behandeling van  
cognitieve stoornissen bij MS middels psychofarmaca zal de arts zich laten leiden door de  
algemeen gangbare richtlijnen voor medicamenteuze behandeling van cognitieve  
stoornissen, zoals deze opgesteld zijn door beroepsverenigingen of bekend zijn uit de  
literatuur, alhoewel voorzichtigheid is geboden omdat de oorzaak van cognitieve stoornissen  
niet te vergelijken zijn met cognitieve stoornissen bij bijv dementie. Gezien het feit dat MS  
10 een aandoening is van het centrale zenuwstelsel, is het aannemelijk dat MS patiënten met  
cognitieve stoornissen vaak gevoeliger zullen zijn voor bijwerkingen. Wanneer een  
psychologische, gedragsmatige aanpak niet effectief is gebleken en het probleemgedrag  
niet op andere wijzen kan worden ingeperkt, kan men in uiterste gevallen naar  
psychofarmaca uitwijken.

15

### Aanbeveling

Niet-medicamenteuze interventies gericht op het leren omgaan met de cognitieve stoornissen verdienen de voorkeur. Medicatie voor cognitieve stoornissen bij mensen met MS wordt niet aanbevolen. In specifieke gevallen, wanneer cognitieve stoornissen ernstig zijn en andere interventies geen effect blijken te hebben, kan medicamenteuze interventie worden overwogen. Ook de richtlijn Probleemgedrag van Verenso biedt vooral voor oudere patiënten zinvolle aanknopingspunten.

### Literatuur

1. Brenk A, Laun K, Haase CG. Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2008;60[6]: 304-309.
2. Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler* 2005;11[1]: 58-68.
3. Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7: 1139-51.
4. Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE, Krupp LB, et al. Effects of donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006;245[1-2]: 127-136.
5. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA, Krupp LB et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? *CNS Drugs* 2008;22[2]: 87-97.
6. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-92.
7. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1596-615.
8. Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB, et al. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53[2]: 185-188.
9. Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. Self-generation to improve learning and memory of functional activities in persons with multiple sclerosis: meal preparation and managing finances. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Aug;89(8):1514-21.

10. Greene YM, Tariot PN, Wishart H, Cox C, Holt CJ, Schwid S, et al. A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20[3]: 350-356.
- 5 11. Harel Y, Appleboim N, Lavie M, Achiron A et al. Single dose of methylphenidate improves cognitive performance in multiple sclerosis patients with impaired attention process. *J Neurol Sci* 2009;276[1-2]: 38-40.
12. Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK, Hoffmann E, Schwarze B, Schwendemann G, et al. Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25[1]: 33-43.
- 10 13. Lange R, Volkmer M, Heesen C, Liepert J et al. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 2009;256[4]: 645-650.
14. Morrow SA, Kaushik T, Zarevics P, Erlanger D, Bear MF, Munschauer FE, et al. The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: results of a randomized controlled trial. *J Neurol* 2009;256[7]: 1095-1102.
- 15 15. O'Brien A, Chiaravalloti N, Goverover Y, DeLuca J. Evidence-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89: 761-9.
16. Ponds R, van Heugten, Fasotti L and Wekking E. *Neuropsychologische behandeling*. Amsterdam: Boom. 2010.
- 20 17. Richtlijn Probleemgedrag met herziene medicatieparagraaf 2008. <http://verenso.artsennet.nl/-Artikel/Herziene-richtlijn-Probleemgedrag-en-MDC-werken-aan-Probleemgedrag.htm>
18. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zanjani HA, Zakizade N. Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2008;35[4]: 476-481.
- 25 19. Solari A, Motta A, Mendozzi L, Pucci E, Forni M, Mancardi G, et al. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J Neurol Sci* 2004;222[1-2]: 99-104.
20. Tesar N, Bandion K, Baumhackl U. Efficacy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis -- a randomised controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117[21-22], 747-754.
- 30 21. Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stocklin M, Gschwind L, Opwis K, et al. Working memory training in patients with multiple sclerosis - comparison of two different training schedules. *Restor Neurol Neurosci* 2009;27[3]: 225-235.

### 5.3 Behandeling van vermoeidheid

35

#### Inleiding

Bij de behandeling van vermoeidheid bij MS is lange tijd gedacht dat deze mensen veel moeten rusten om energie te sparen en toename van vermoeidheid te voorkomen. De laatste jaren wordt er genuanceerder gedacht over de relatie tussen activiteiten en rust en wordt er actief beleid ingezet om de vermoeidheid te verminderen, danwel om er beter mee om te (leren) gaan.

40

Deze paragraaf heeft de intentie de volgende uitgangsvraag te beantwoorden: Welke behandelmethode heeft de voorkeur bij vermoeidheid bij mensen met MS en wanneer zouden deze toegepast moeten worden? Volgens onderstaande structuur zal kennis over de effectiviteit van behandelmethoden voor vermoeidheidsklachten bij mensen met MS uitgewerkt worden (Branas 2000, Chaudhuri 2004):

45

- Niet medicamenteus
- 50 1. Aërobe training; dit wordt in deze paragraaf niet verder besproken.

2. Cognitieve en gedragsmatige en ergonomische interventies (o.a. energie management technieken, cognitieve gedragstherapie)
  3. Fysiologische interventies (koelen kerntemperatuur lichaam)
- Medicamenteus: amantadine, modafinil, pemoline en kaliumkanaal blokkade medicijnen.

5

### Samenvatting van de literatuur

Naast de studies gericht op medicamenteuze behandelingen van vermoeidheid bij mensen met MS, zijn een aantal studies geselecteerd die gericht zijn op niet-medicamenteuze  
10 behandeling. In totaal zijn tien studies geselecteerd met verschillende soorten behandelingen variërend van energie besparende therapieën tot het gebruik van koelpakken. Eén extra studie van Mathiowetz (2005) is na de selectie toegevoegd omdat deze een RCT betreft waar een andere geselecteerde studie een vervolg op is (Mathiowetz 2007).

15 Enkele studies zijn afgevallen door een te lage methodologische kwaliteit of irrelevantie voor beantwoording van de vraag (Bol 2009; Chaudhuri 2004; Lee 2008; Neill 2006; Smith 2007). Uiteindelijk is de wetenschappelijke onderbouwing van de niet-medicamenteuze behandeling gebaseerd op 5 artikelen (Kos 2007; Mathiowetz 2005; Mathiowetz 2007; NASA/MS Cooling Study Group 2003; Nilsagard 2006, Van Kessel 2008)

20

Een multidisciplinair vermoeidheidsmanagement programma (MFMP) als niet-medicamenteuze behandeling tegen vermoeidheid bij mensen met MS is onderzocht. In een enkelblinde RCT zijn 51 mensen met MS gerandomiseerd in twee groepen, waarin de eerste groep direct MFMP kreeg en de tweede groep eerst een placebo en na 6 maanden MFMP  
25 (Kos 2007). Het placeboprogramma bestond uit algemeen advies, niet specifiek gericht op vermoeidheid. Een MFMP bestaat uit onder andere uit interventies gericht op het hanteren van de vermoeidheid en het reduceren van het energieverbruik met behulp van medicatie, voeding, sociale omgeving, slaap, fysieke training, koelen, hulpmiddelen, energiebesparende methoden, ontspanningsoefeningen.

30 Met een intention-to-treat-analyse zijn in deze trial geen significante verschillen gevonden in het wel of niet volgen van MFMP ten opzichte van een placebo interventie of geen interventie ( $p > 0,05$ ). In de groep die de studie afgerond heeft ( $n=40$ ) is wel een klinisch relevante reductie gevonden in de MFIS score tussen de groep zonder interventie of de groep met interventie (placebo of MFMP) na 3 weken en 6 maanden ( $p=0,34$  en  $p=0,015$ ).

35

Een andere niet-medicamenteuze vergelijkbare interventie tegen vermoeidheid bij mensen met MS is een 'Energy Conservation' (EC)-cursus. Voorbeelden van EC-strategieën zijn het analyseren en veranderen van activiteiten om zodoende energie te besparen, balans tussen werk en rusten, delegeren en prioriteren van activiteiten, het lichaam efficiënt gebruiken en hulpmiddelen gebruiken om energie te besparen (Mathiowetz 2005). Packer et al (1995) hebben een community-based EC-cursus ontwikkeld van 2 uur per week, 6 weken lang.

40 Uit een RCT met een cross-over design ( $n=169$ , gemiddelde leeftijd: 48 jaar, 140 vrouwen) is gebleken dat deze EC-cursus leidt tot vermindering van de vermoeidheid op de FIS-schaal ( $p < 0,005$ ) (Mathiowetz 2005). Uit een follow-up van een jaar na deze studie blijkt dat  
45 de EC cursus ook op lange termijn effectief is tegen vermoeidheid (Mathiowetz 2007). De

cognitieve subschaal laat duidelijk het sterkste effect zien en is als enige significant verschillend bij een tweede level analyse waarin de directe scores en na 13 weken vergeleken worden met een jaar later ( $p=0,0068$ ). Indien de directe scores en na 7 weken worden vergeleken met een jaar later zijn alle subschalen significant verschillend ( $p<0,0001$ ) bij een tweede level analyse.

Van Kessel et al vergeleek in een RCT met 72 MS-patiënten met vermoeidheidsklachten de effecten van acht wekelijkse sessies van cognitieve gedragstherapie (CGT) met relaxatie training (RT). De CGT-interventie bestond onder andere uit het geven van adviezen ten aanzien van belasting/belastbaarheid (activiteitenregulatie), slapen en slaaphygiëne en het opsporen en veranderen van negatieve gedachten over onder andere de ziekte en de vermoeidheidsklachten. In beide groepen trad verbetering op. In de CGT groep werden grotere afnamen van vermoeidheid gedurende 8 maanden gevonden dan in de RT groep (effect size van 3.03 versus 1.83) (Van Kessel 2008).

### Koelpakken

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar het effect van de behandeling met koeltherapieën, waaronder het dragen van een koelpak voor de behandeling van vermoeidheidsklachten bij mensen met MS. Een RCT met een cross-over design ( $n=84$ ) waarin mensen met MS koelpakken (Liquid Cooling Garment) met een lage ( $12,7^{\circ}\text{C}$ ) of een hoge ( $21,1^{\circ}\text{C}$ ) temperatuur dragen, toont aan dat een koelpak acute (na een week) en langdurige effecten (een maand later) kan hebben (NASA/MS Cooling Study Group, 2003). Vermoeidheid werd gemeten aan de hand van de subjectieve MFIS-schaal en de Rochester Fatigue Diary (RFD). Beide schalen toonden een significant verschil ( $p<0,0001$ ) aan tussen de groepen, ten gunste van de groep met een koelpak. Ook gaf het dragen van het koelpak significante effecten ( $p<0,0001$ ) indien gekeken is naar de energie, kracht en conditie gemeten aan de hand van de Likert Schaal. Een kritische kanttekening hierbij is dat de deelnemers niet geblindeerd konden worden (NASA/MS Cooling Study Group, 2003). In de andere RCT ( $n=43$ , gem. 30 vrouw, gem. leeftijd: 42 jaar) waarin op 1 dag, 4 maal 45 minuten een koelvest werd aangetrokken en gekeken is naar de subjectieve ervaren vermoeidheid direct voor en direct na de interventie op basis van de VAS-schaal (Nilsagard, 2006). Uit de VAS-schaal bleek een significant verschil te zijn tussen de placebo en de interventiegroep ( $p<0,001$ ); na de studieperiode bleken van de 43 deelnemers uit de placebogroep 7 deelnemers zich meer moe te voelen en 2 minder. Van de 42 uit de interventiegroep voelden 3 deelnemers zich meer moe en 24 minder.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Het is waarschijnlijk dat de MFMP (gecombineerde interventies gericht op het hanteren van de vermoeidheid en het reduceren van het energieverbruik) niet leidt tot een significante vermoeidheidsreductie (MFIS) vergeleken met algemene adviezen.  <i>A2 Kos 2007</i>
-----------------	--

<b>Niveau 1</b>	Het is waarschijnlijk dat een energie conservation (EC) cursus leidt tot vermindering van vermoeidheid (FIS).  <i>A2 Mathiowetz 2005, 2007</i>
<b>Niveau 3</b>	Het is waarschijnlijk dat acht wekelijkse sessies van cognitieve gedragstherapie (CGT) of relaxatie training (RT) verbetering geeft van vermoeidheidsklachten, met een groter effect in de CGT groep ten opzichte van de RT groep na 8 maanden.  <i>A2 Van Kessel 2008</i>
<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat het een koelpak/koelvest korte tijd (uren tot dagen) voor vermindering van de ervaren vermoeidheid kan zorgen bij mensen met MS waarbij de vermoeidheid toeneemt met toename van de temperatuur.  <i>B NASA/MS Cooling Study Group 2003</i> <i>A2 Nilsagard 2006</i>

### Overige overwegingen

5

Eenvoudige behandeling van vermoeidheid bestaat niet. Behandeling van vermoeidheid wordt voorafgegaan door de vaststelling dat vermoeidheid een probleem is. Zelfrapportage vragenlijsten kunnen gebruikt worden om domeinen van vermoeidheid te identificeren, welke vervolgens aangrijpingspunten voor behandeling kunnen zijn. Behandeling van MS gerelateerde vermoeidheid dient vervolgens te starten met het screenen op en vervolgens behandelen van factoren die kunnen bijdragen aan vermoeidheid.

10

In de literatuur worden verschillende interventies (vanuit verschillende disciplines) genoemd om vermoeidheid te behandelen; farmacologische behandeling, aerobe training, koelen van de lichaamstemperatuur. Behandeling omvat vaak een combinatie van interventies (en strategieën), hoewel het bewijs voor zowel de effectiviteit van de afzonderlijke interventie alsmede combinaties (strategie) hiervan nog aan de magere kant is. En voor wat betreft fysieke training, mensen met MS verbeteren op kracht en conditie, en kwaliteit van leven, maar het directe effect op vermoeidheid is niet onomstotelijk vastgesteld.

15

20

Cognitief-gedragsmatige behandeling, bijvoorbeeld energie conservatie strategieën en copingsstrategieën lijken te kunnen helpen bij het beter (leren) omgaan met vermoeidheid, ook al omdat hierbij het nadeel van bijwerkingen nagenoeg afwezig is. Voorbeelden van deze strategieën omvatten; ergonomische adviezen, analyse en aanpassing van activiteiten / levensstijl, het stellen van prioriteiten en uitbalanceren van activiteiten en rustpatroon. Dergelijke gedragsmatige adviezen zijn ook onderdeel van de door Van Kessel (2008) onderzochte cognitief gedragsmatige interventie en van de Energy Conservation cursus van Packer (Mathiowetz 2005, 2007). Hoewel cognitieve gedragstherapie zijn nut heeft bewezen bij andere patiëntengroepen met chronische vermoeidheidsklachten, zoals vermoeidheid na

25

kanker (Gielissen 2006, Young 2006, Donovan 2007, Gielissen 2007), is de evidentie bij MS nog zeer beperkt.

### **Aanbevelingen**

1. Aanbevolen wordt om de vaststelling dat vermoeidheid een probleem is aan de behandeling van vermoeidheid vooraf te laten gaan. Vervolgens dienen de factoren die kunnen bijdragen aan vermoeidheid behandeld te worden.
2. Een multidisciplinaire aanpak/behandeling, die op het individu is toegesneden heeft de voorkeur, uitgaande van de geaccepteerde gedachte dat MS gerelateerde vermoeidheid subjectief en multidimensioneel van karakter is en multifactorieel bepaald is.
3. Aanbevolen wordt om energiemangement en gedragsmatige adviezen gericht op het efficiënter leren omgaan met een verminderd energieniveau (bijv. door een ander activiteitenpatroon) te gebruiken om de kwaliteit van leven te verbeteren bij mensen met MS.
4. Aanbevolen wordt cognitieve gedragstherapie gericht op het vervangen van negatieve gedachten over onder meer de vermoeidheid te gebruiken om een bijdrage te leveren aan het verminderen van de vermoeidheidsklachten en het verbeteren van de kwaliteit van leven bij mensen met MS.
5. Overwogen kan worden om koelpakken te gebruiken voor tijdelijke vermindering van ervaren vermoeidheid.

5

### **Medicamenteuze behandeling**

Uit de literatuurselectie voor medicamenteuze behandelingen voor vermoeidheid bij mensen met MS zijn vijf studies geselecteerd. Na beoordeling op methodologische kwaliteit is een systematische review van Branas (2007) naar amantadine voor de wetenschappelijke onderbouwing meegenomen. Uit een andere review van Branas (2000) zijn twee individuele studies, die betrekking hebben op de werking van pemoline en modafinil (Weinshenker 1992, Stankoff 2005) apart opgevraagd en beschreven in deze paragraaf. De artikelen die niet zijn meegenomen waren van een te lage methodologische kwaliteit (Rosenberg 2005, Kumar 2008, Littleton 2009). In totaal zijn er dus twee studies en 1 systematische review gebruikt voor de wetenschappelijk onderbouwing van de vraag welke medicatie gebruikt kan worden voor vermoeidheid bij mensen met MS.

Uit een systematisch Cochrane review naar het effect van amantadine voor vermoeidheid bij mensen met MS kwamen vijf trials uit de jaren '80 en '90 (n=272, 10-115): vier cross-over en één parallelle trial (Branas 2007) naar voren. Alle studies uit de systematische review van Branas (2007) zijn van een lage methodologische kwaliteit en het is niet mogelijk ze samen te voegen door te grote heterogeniteit in interventies en uitkomstmaten en te veel missende data.

Drie van de vier crossover trials lieten een kleine voorkeur voor amantadine zien vergeleken met een placebo. De trial van CMSRG (1987), waar 35 van de 115 deelnemers de voorkeur hadden voor amantadine (t.o.v. achttien placebo, 28 geen voorkeur, vijf wash out-fase, 19 drop-outs). De trial van Rosenberg (1988); van de tien deelnemers gaven zes deelnemers

een voorkeur en drie geen voorkeur aan voor amantadine. De onderzoeksgroep van Cohen (1989) vond bij acht van de 29 deelnemers een voorkeur voor amantadine, vier voor placebo en bij tien deelnemers geen voorkeur. Zeven deelnemers konden niet in de analyses meegenomen worden. De studie van Tomassini e.a. (2004) vond helemaal geen subjectieve verbetering bij gebruik van amantadine; er was bovendien een hoog aantal drop-outs, namelijk vijf van de achttien.

De parallelle studie van Krupp e.a. (1995) waar naast amantadine ook het effect van pemoline is onderzocht, laat voor wat betreft de primaire uitkomstmaat geen significant verschil zien tussen de amantadine groep en de placebo groep. Wel geeft amantadine een beter resultaat dan pemoline in deze studie: de MS-FS is namelijk significant verschillend na gebruik van amantadine versus placebo ( $p=0,037$ ). Het dient wel opgemerkt te worden dat gemiddeld 40% (variërend van 10% tot 57%) van de amantadine groep milde bijwerkingen ervoer ten opzichte van 35% van de placebo groep (een voor zo ver bekend geen significant verschil) (Branas 2007). Bij gebruik van pemoline worden geen significante verschillen gevonden ( $p>0,39$ ).

Uit een andere gerandomiseerde cross over trial ( $n=46$ ) waarin het effect van pemoline bij mensen met MS vergeleken is met een placebo met als uitkomstmaat een VAS-schaal, werd in de groep die pemoline gebruikte, een niet-significante afname van de vermoeidheid gezien ( $p=0,06$ ). In dit onderzoek werden overigens door 25% van de deelnemers noemenswaardige bijwerkingen (name irritaties, slapeloosheid, duizeligheid, hoofdpijn, anorexia en misselijkheid) genoemd (Weinshenker 1992).

De werking van modafinil voor MS-gerelateerde vermoeidheid is onderzocht in een RCT waarin de interventiegroep ( $n=67$ ) 5 weken lang iedere dag modafinil slikte en de controlegroep ( $n=59$ ) een placebo (Stankoff 2005). De uitkomstmaat was verbetering van vermoeidheid gemeten door middel van de MFIS. Uit deze trial is gebleken dat beide groepen in vijf weken een significante reductie van vermoeidheid ervoeren ( $p<0,001$ ), maar er werd geen significant verschil tussen de groepen waargenomen ( $p=0,27$ ). Alleen de cognitieve schaal van de MFIS naderde een significant verschil tussen de interventie- en placebogroep ( $p=0,078$ ). Tijdens de trial werden milde bijwerkingen als maagdarmproblemen en slapeloosheid waargenomen bij 45% van de deelnemers (34 in de modafinilgroep en 28 in de placebogroep).

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat amantadine verbetering van MS-gerelateerde vermoeidheid geeft.  <i>A2 Weinshenker 1992, Branas 2007</i>
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat pemoline niet effectief is tegen MS-gerelateerde vermoeidheid.  <i>A2 Weinshenker 1992, Branas 2007</i>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met modafinil geen direct effect heeft op vermoeidheid bij MS.  <i>B Stankoff 2005</i>
-----------------	---

### Overige overwegingen

- 5 Het bewijs voor de effectiviteit van farmacologische behandeling (amantadine, pemoline, modafinil, aminopyridine) is onvoldoende vastgesteld, slechts een deel van de vermoeide mensen met MS lijkt er baat bij te hebben. Daarnaast dient ook rekening gehouden te worden met bijwerkingen (bijvoorbeeld inslaapproblemen bij Amantadine) van deze medicatie.
- 10 De beperkte bewijskracht ten aanzien van biologisch georiënteerde/farmacologische behandelingen van vermoeidheid geeft ruimte voor andere benaderingen, maar ook daar is de bewijskracht beperkt, echter men heeft niet het eventuele nadeel van bijwerkingen van medicatie.

### 15 Aanbeveling

Het is te overwegen Amantadine te gebruiken als proefbehandeling in de behandeling van vermoeidheid bij mensen met MS.

### Literatuur

1. Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14: 691-724.
- 20 2. Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C, Branas P, et al. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment* 2000; 4[27], 1-61.
3. Bol Y, The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: A review. *Journal of Psychosomatic Research* 2009, 66[1], 3-11.
- 25 4. Bol Y, Duits AA, Lousberg, R, Hupperts RM, Lacroix MH, Verhey FR, et al. Fatigue and physical disability in patients with multiple sclerosis: a structural equation modeling approach. *J Behav Med* 2010. Oct;33(5):355-63.
5. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004;363(9413):978-88.
6. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 248, 2001: 174-179.
- 30 7. Crawford JD, Mclvor GP. Stress management for multiple sclerosis patients. *Psychol Rep* 61,1987: 423-429.
8. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Munster P, Jacobsen PB. Utility of a cognitive-behavioral model to predict fatigue following breast cancer treatment. *Health Psychol* 2007, 26: 464-472.
- 35 9. Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: long-term follow-up. *Br J Cancer* 2007, 97: 612-618.
10. Gielissen MF, Verhagen S, Witjes F, Bleijenberg G. Effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behavior therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 24, 2006: 4882-4887.
- 40 11. Van Kessel K, Moss-Morris R. Understanding multiple sclerosis fatigue: a synthesis of biological and psychological factors. *J Psychosom Res* 2006, 61: 583-585.
12. Van Kessel K, Moss-Morris R, Willoughby E, Chalder T, Johnson MH, Robinson E. A Randomized Controlled Trial of Cognitive Behavior Therapy for Multiple Sclerosis Fatigue.



- Psychosom Med 2008, 70: 205-213.
13. Kos D, Duportail M, D'hooghe M, Nagels G, Kerckhofs E, Kos D, et al. Multidisciplinary fatigue management programme in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis* 2007;13[8]: 996-1003.
  - 5 14. Kumar R, Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil : an evidence-based review. *Drugs* 2008;68[13]: 1803-1839.
  15. Lee D, Newell R, Ziegler L, Topping A. Treatment of fatigue in multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *International Journal of Nursing Practice* 2008;14[2], 81-93.
  - 10 16. Littleton ET, Hobart JC, Palace J. Modafinil for multiple sclerosis fatigue: does it work? *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Jan;112(1):29-31.
  17. Mathiowetz VG, Matuska KM, Finlayson ML, Luo P, Chen HY, Mathiowetz VG, et al. One-year follow-up to a randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *International Journal of Rehabilitation Research* 2007;30[4]: 305-313.
  18. Mohr DC, Hart, SL, Goldberg, A.. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosom Med* 2003; 65: 542-547.
  - 15 19. Neill J, Belan I, Ried K, Neill J, Belan I, Ried K. Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing* 2006;56[6], 617-635.
  - 20 20. Nilsagard Y, Denison E, Gunnarsson L. Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis -- a randomized trial. *Disability & Rehabilitation: Assistive Technology* 2006;1[4]: 225-233.
  21. Patrick, E., Christodoulou, C. and Krupp, L., (2009). Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 15: 258-261.
  22. Pucci E, Branas. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 [1].
  - 25 23. Rosenberg JH, Shafor R, Rosenberg JH, Shafor R. Fatigue in multiple sclerosis: a rational approach to evaluation and treatment. [Review] [31 refs]. *Current Neurology & Neuroscience Reports* 2005;5[2]: 140-146.
  24. Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, et al. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003; 60[12]: 1955-1960.
  - 30 25. Skerrett TN, Moss-Morris R. Fatigue and social impairment in multiple sclerosis: The role of patients' cognitive and behavioral responses to their symptoms. *J Psychosom Res* 2006, 61: 587-593.
  - 35 26. Smith C, Hale L. The effects of non-pharmacological interventions on fatigue in four chronic illness conditions: a critical review. *Physical Therapy Reviews* 12[4], 324-334.
  27. Stankoff 2005 Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1139-43.
  28. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006, 12: 481-486.
  - 40 29. Strober LB, Arnett, PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005, 20: 631-646.
  30. Vanage SM, Gilbertson KK, Mathiowetz V, Vanage SM, Gilbertson KK, Mathiowetz V. Effects of an energy conservation course on fatigue impact for persons with progressive multiple sclerosis. *American Journal of Occupational Therapy* 2003; 57[3]: 315-323.
  - 45 31. Weinshenker BG, Penman M, Bass B. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis *Neurology*. 1992 Aug;42(8):1468-71.
  32. Young KE, White CA. The prevalence and moderators of fatigue in people who have been successfully treated for cancer. *J Psychosom Res* 2006, 60: 29-38.

50

## 5.4 Behandeling van conditieverlies

### Inleiding

5

Lange tijd is mensen met MS geadviseerd om niet te participeren in vormen van sportief bewegen. Het vermijden van fysieke activiteit zou resulteren in behoud van energie wat vervolgens weer resulteert in minder vermoeidheid. Daarnaast is als argument aangedragen dat bestaande symptomen van MS erger worden tijdens inspanning. Met het voortschrijdend inzicht dat verergering van al bestaande klachten, ervaren vlak na bewegen tijdelijk van aard zijn is het in de laatste decennia gebruikelijk geworden om sportief bewegen aan te bevelen bij mensen met MS. Vooralsnog is de meest geaccepteerde gedachte dat een gezonde vorm van beweging geen invloed heeft op het verloop van de ziekte. Wel kunnen vormen van regelmatig bewegen dus een (tijdelijk) effect hebben op de gevolgen (de symptomen) van MS. De positieve invloed van gezond bewegen bij mensen met MS is onder te verdelen in algemene en ziektegebonden effecten. Onder algemene effecten worden gevolgen van bewegen verstaan die ook optreden bij mensen zonder MS. Dit zijn bijvoorbeeld verbetering van conditie, spierkracht, balans en coördinatie, maar ook verbetering van psychogene factoren, zoals welbevinden, stemming en zelfverzekerdheid. Ziektegebonden effecten hebben betrekking op MS. Het betreft hier de positieve effecten van gezond bewegen op de gevolgen van MS, zoals vermindering van vermoeidheid, spasme of blaasproblemen.

Deze paragraaf geeft antwoord op de volgende uitgangsvraag: Welke behandelmethode heeft de voorkeur bij conditieproblemen bij mensen met MS en wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

Een belangrijk doel van revalidatie voor mensen met MS is optimalisatie van het activiteiten- en participatieniveau en optimalisatie van zelfstandigheid. Zolang er geen effectieve behandeling van MS is, blijven symptomatische en ondersteunende therapieën die optimalisatie van het dagelijks functioneren tot doel hebben belangrijk. De rol van revalidatie met fysieke training als centrale component wordt hierin belangrijk verondersteld. In de meeste gevallen is fysieke training onderdeel van een 'goal-oriented', multidisciplinaire benadering.

### Samenvatting van de literatuur

#### 35 Koelvest

In een RCT (n=43, gem. 30 vrouw, gemiddelde leeftijd: 42 jaar) van Nilsagard et al (2006) zijn de effecten van een 45 minuten durende sessie met een koelvest gemeten door middel van verschillende conditietesten voor de sessie en na de sessie. Primaire uitkomstmaten waren 10 en 30 meter lopen waarin het aantal seconden en de stappen bijgehouden werden. Uit dit onderzoek bleken deelnemers die het koelvest aan hadden gehad bij de conditietesten significante verschillen aan te tonen tussen voor deze interventie en na vergeleken met de placebogroep. De p-waardes waren bij beide testen 0,002 of lager; de 30 meter test toonde het grootste verschil aan (p<0,001).

### Ademspiertraining

In een RCT van Klefbeck 2003 zijn vijftien mensen met MS met een EDSS score hoger dan 6,5 geïnccludeerd om het effect van inspiratoire spiertraining te onderzoeken. De interventiegroep (n=7) heeft bij deze studie tien weken lang om de dag twee keer een training met een 'Treshold inspiratoire spiertrainer' gekregen. Deze RCT toont significante verschillen aan bij de interventiegroep voor en na de training; de gemiddelde PImax (lucht die men maximaal inneemt) is namelijk verhoogd van 42 naar 67 ( $p < 0,008$ ) en de PEmax (lucht die men maximaal uitblaast) van 49 naar 63 ( $p < 0,02$ ). De controlegroep toont geen significante verschillen aan voor en na de training. In de interventiegroep is de PImax is ook na 10 weken nog significant verbeterd vergeleken met de controlegroep ( $p < 0,01$ ) en blijft tenminste een maand gehandhaafd. Geen significante verschillen zijn aangetoond in de FSS-scores tussen de interventie en controlegroep voor of na de training.

Uit de RCT (n=40, gemiddelde leeftijd: 39,2 jaar en gemiddelde EDSS-score van 4,51) van Mutluay (2007) blijken significante verschillen te bestaan tussen de interventiegroep die oefeningen krijgt om de bovenste extremiteiten te versterken versus een controlegroep. De belangrijkste uitkomsten betrof de Forces Expiratory Volume 1 seconde (FEV1) ( $p = 0,003$ ), pulmonaire disfunctie ( $p = 0,002$ ), FEV1/FVC (forces vital capacity) ( $p = 0,03$ ) en de six-minutes walk test ( $p = 0,029$ ). Daarnaast was de PEmax (maximale expiratory pressure) in deze studie significant verbeterd in de interventiegroep na de training vergeleken met de baseline meting ( $p = 0,0066$ ). De PImax toonde geen significante verschillen aan. Er zijn geen verschillen in de vermoeidheidschalen aangetoond.

### 25 Spiertraining

Dalgas et al heeft in 2007 een systematische review uitgevoerd naar de effecten van weerstandstraining, training op uithoudingsvermogen en gecombineerde training bij mensen met MS. Aangezien in deze systematische review de afzonderlijke studies niet systematisch zijn beoordeeld op kwaliteit en er geen gepoolde resultaten beschikbaar zijn, is het slechts mogelijk een beknopte samenvatting te geven van de resultaten uit deze systematische review. Hierbij is alleen gebruik gemaakt van de afzonderlijk beschreven RCT's waarvan de volledige tekst beschikbaar was en waarvan de uitkomstmaten betrekking hadden op functie of spierkracht. Alle beschreven studies betrof een populatie van mensen met MS met een EDSS-score  $< 6,5$ .

35

### Spiertraining, kracht

Ten eerste blijkt uit twee RCT's (n=19 en 36) dat weerstandstraining (8 weken, alleen gericht op de lagere extremiteiten) enkele significante verbeteringen teweeg kan brengen. De spierkracht van het been toont namelijk een significante verbetering aan (De Bolt 2004) en de oefening om een stoel te verplaatsen is ook significant verbeterd in de interventiegroep na acht weken (Harvey 1999). Echter, op het gebied van andere functieverbeteringen (balans, up & go) of spierkracht (knie extensor en surface EMG) zijn geen significante verbeteringen gevonden. In 2009 is een RCT van Dalgas (n=38, gemiddelde leeftijd 48 jaar, gem. EDSS score: 3,8) verschenen waarin de effectiviteit van weerstandstraining voor de lagere extremiteiten is onderzocht bij mensen met MS voor de spierkracht en functionele

45

capaciteit (Dalgas 2009). Deze studie is dus later verschenen dan de systematische review van Dalgas in 2007.

Uit deze studie is gebleken dat een Progressive Resistance Training (PRT) van 2x per week ten minste 24 weken lang significante verbeteringen oplevert ( $p < 0,05$ ). De maximale spierkracht van de knie (KE MVC) was namelijk in de interventiegroep verbeterd met 15,7%, de functionele capaciteit (FS) met 21,5%, 10MWT ging 12,3 seconden sneller en bij de 6MWT werd 15,3 m meer gelopen. Deze significante verschillen tussen voor en na de training bestonden niet bij de controlegroep.

#### 10 Spiertraining: uithoudingsvermogen

In de systematische review van Dalgas (2007) zijn vijf relevante RCT's ( $n=16-50$ ) beschreven die betrekking hebben op training op het uithoudingsvermogen (Van den Berg 2006, Hamburg Groep 2004, Mostert 2002, Petajan 1996, Schapiro 1998). Ook hier zijn enkele significante verbeteringen gevonden: 10WT, aerobische treshold, forced vital capacity (FVC), maximum power output, de bovenste - en onderste extremiteiten, work load en de graded exercise time (GET). Uitkomsten die niet significant waren, waren: 2MWT, manier van lopen en grip kracht. De VO<sub>2</sub>max bleek bij een RCT (Petajan 1996) wel significant te verbeteren en bij twee andere RCT's niet (Hamburg Groep 2004 en Mostert 2002).

20

#### Gecombineerde training

Tot slot is er slechts één relevante RCT (Masku Group 2004) beschreven waarin de effectiviteit van een gecombineerde therapie is onderzocht bij mensen met MS op het gebied van functie en kracht. Deze RCT toont een significante verbetering van de functie aan (looptijden) en kracht van de knie flexors, maar geen significante verbeteringen in balans, VO<sub>2</sub>piek en de kracht van de knie extensoren.

25

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Het lijkt waarschijnlijk dat het trainen met koelvesten (45 minuten) bij mensen met MS tot betere uitkomsten leidt op de loopsnelheid van 30 meter lopen.  <i>A2 Nilsagard 2006</i>
-----------------	---

<b>Niveau 1</b>	Het lijkt waarschijnlijk dat een inspiratoire spiertraining gedurende 10 weken een verbetering geeft van in ieder geval de Pe-max bij mensen met MS. Het effect op de PL-max is niet eenduidig en er lijkt geen effect op de FSS-scores.  <i>A2 Klefbeck 2003, Mutluay 2007</i>
-----------------	---

30

<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat een training met oefeningen om de bovenste extremiteiten te versterken een verbetering geeft van de FEV1, de pulmonaire disfunctie, FEV1/FVC en de zes minuten looptest.</p> <p><i>A2 Mutluay 2007</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat weerstandstraining (8 weken, alleen gericht op de lagere extremiteiten) leidt tot verbetering van de spierkracht van het been.</p> <p><i>A2 De Bolt 2004</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat weerstandstraining (8 weken, alleen gericht op de lagere extremiteiten) leidt tot verbetering in specifieke taken zoals het verplaatsen van een stoel, maar niet op het gebied van andere functieverbeteringen (balans, up &amp; go) of spierkracht (knie-extensor en oppervlakte EMG).</p> <p><i>A2 Harvey 1999</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat een progressieve weerstandstraining (PRT) van 2x per week ten minste 24 weken lang levert verbeteringen op van de maximale spierkracht van de knie (KE MVC) en de functionele capaciteit (loopafstand).</p> <p><i>A2 Dalgas 2009</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 1</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat training op het uithoudingsvermogen bij mensen met MS tot verbetering leidt op uitkomsten zoals 10WT, FVC, maximum power output van de bovenste en onderste extremiteiten, work load en de GET. Er werden geen verbeteringen gevonden op 2MWT, manier van lopen en grip kracht.</p> <p><i>A2 Van den Berg 2006, Hamburg Group 2004, Mostert 2002, Petajan 1996, Schapiro 1998</i></p>
-----------------	---

5

<b>Niveau 3</b>	<p>Het effect van een training op het uithoudingsvermogen gemeten in VO2max bij mensen met MS is niet éénduidig.</p> <p><i>A2 Petajan 1996, Hamburg Group 2004, Mostert 2002</i></p>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat gecombineerde therapie bij mensen met MS leidt tot verbetering op het gebied van looptijden en kracht van de knie flexors, maar geen significante verbeteringen geeft in balans, VO2piek en de kracht van de knie extensoren.</p> <p><i>A2 Masku Group 2004</i></p>
-----------------	---

### Overige overwegingen

- 5 Een goede lichamelijke conditie is ook voor mensen met MS belangrijk. Aangenomen mag worden dat door (sportief) bewegen dezelfde algemene effecten optreden bij MS-patiënten als bij gezonde individuen, indien patiënten niet worden overbelast. Bewegen is geen doel op zich, het is een middel om iets anders te bereiken. Algemene doelen van bewegen zijn onder andere het verbeteren van spierkracht, lenigheid en coördinatie. Het verbeteren van conditie om bijvoorbeeld zo lang mogelijk zelfstandig te functioneren kan een doel zijn.
- 10 Mensen met MS kunnen in hun enthousiasme om te bewegen geremd worden door de minder plezierige effecten van lichamelijke inspanning. Hoewel aangenomen wordt dat gezond bewegen geen invloed heeft op hoe de aandoening zich uiteindelijk ontwikkelt, kunnen bestaande klachten wel tijdelijk toenemen. Bekende voorbeelden van tijdelijke verergering van klachten door lichamelijke inspanning zijn toename van vermoeidheid, “een slepend been” of vermindering van het gezichtsvermogen. De duur van eventuele toename van al bestaande klachten na inspanning verschilt van persoon tot persoon. Bovendien kunnen deze optredende effecten per dag en zelfs binnen een dag verschillen.
- 15 Hoewel wordt aangeraden om tijdens het doormaken van een schub terughoudend te zijn ten aanzien van fysieke inspanning is het van belang om daarbuiten regelmatig aan lichaamsbeweging te doen. Door tijdens het uitvoeren van lichamelijke inspanning rekening te houden met bovengenoemde factoren kan mogelijk voorkomen worden dat een weerstand tegen of angst om te bewegen ontstaat.
- 20 Bij het opstellen van een programma voor sportief bewegen dient rekening gehouden te worden met een aantal aspecten. Het activiteiten niveau hangt complex samen met factoren zoals beperkingen, vermoeidheid, depressie. Het lijkt verstandig om van te voren een inschatting te maken ten aanzien van wederzijdse beïnvloeding van activiteiten binnen het dagelijks leven. Sportief bewegen kan een aanslag zijn op de energievoorraad en ten koste gaan van andere activiteiten, anderzijds kunnen dagelijks activiteiten (lopen, fietsen, traplopen) een bijdrage aan de conditie leveren. Uitgangspunt is dat structureel gezien de energiebalans in evenwicht is. Het afwisselen van perioden van inspanning en perioden van rust kan naast een juiste afstemming van activiteiten hierbij een bruikbaar instrument zijn.
- 25 Gezien de toenemend bewijslast dat mensen met MS minder fysiek actief zijn dan mensen zonder een aandoening lijkt het verstandig te kiezen voor een rustige opbouw van trainingsprogramma's, zodat weefsels kunnen adapteren aan de toegenomen belasting.
- 30
- 35

Over het algemeen wordt door mensen met MS, submaximale intensiteit goed verdragen, terwijl piekbelastingen sneller tot tijdelijke verergering van al bestaande klachten leiden.

5 Aangezien warmte intolerantie soms bij mensen met MS voorkomt, dient hier bij de uitvoering van een programma rekening mee te worden gehouden, door te zorgen dat lichaamswarmte niet vastgehouden wordt en de omgevingstemperatuur (lucht, water) niet te warm is.

10 Welke sportactiviteit iemand met MS kiest en in welke vorm wordt individueel bepaald. De activiteit moet afgestemd worden op beweeghistorie, interesse, fysieke en financiële mogelijkheden en het beweegaanbod in de omgeving. Een meerderheid van de aanwezige sporten wordt niet direct als ongeschikt aangemerkt. In veel gevallen kan de intensiteit namelijk zodanig aangepast worden dat de sporttak geschikt is of blijft voor mensen met MS. Contactsporten/ teamsporten zijn niet per definitie af te raden. Ze zijn wel minder geschikt  
15 voor mensen met MS met lagere fysieke capaciteiten (bijvoorbeeld verminderd gevoel, coördinatie, kracht, etc.). Dan bestaat namelijk een grotere kans op blessures en vallen.

### Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt met patiënten met MS, binnen hun fysieke mogelijkheden, een goede lichamelijke conditie na te streven in verband met de positieve effecten op de algemene gezondheid.
2. Aanbevolen wordt om bij beperkte lichamelijke mogelijkheden de patiënt met MS te helpen bij het zoeken naar (aangepaste) mogelijkheden tot sportief bewegen. Voor een groot deel van de patiënten met MS zijn deze mogelijkheden aanwezig.
3. Aanbevolen wordt sportief bewegen ook als middel te gebruiken om ziektegebonden doelen te behalen, zoals vermindering van spasmen, het opnieuw leren kennen of ervaren van grenzen, verminderen van ervaren vermoeidheid en vergroten van het zelfvertrouwen
4. Aanbevolen wordt bij het opstellen van een programma voor sportief bewegen rekening te houden met: een rustige opbouw, het voorkomen van piekbelastingen, het afwisselen van perioden van inspanning en perioden van rust, en warmte-intolerantie door te zorgen dat lichaamswarmte niet vastgehouden wordt en de omgeving niet te warm is. Waarschijnlijk kunnen patiënten met MS beter vaker met een kortere duur bewegen dan 1 keer langer sub maximale intensiteit
5. Wanneer een persoon geen problemen ondervindt tijdens sportief bewegen is regelmatige evaluatie niet direct nodig. Wanneer wel problemen optreden kan de frequentie van evalueren omhoog gebracht worden.

### 20 Literatuur

1. Costello E, Raivel K, Wilson R. The effects of a twelve-week home walking program on cardiovascular parameters and fatigue perception of individuals with multiple sclerosis: a pilot study. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal* 20[1], 5-12. 1541-7891 2009.
  2. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler.* 2008 Jan;14(1):35-53. Epub 2007 Sep 19. Review.
- 25

3. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 73[18], 1478-1484. 1526-632X 3-11-2009 United States.
- 5 4. Gallien P, Nicolas B, Robineau S, Pétrilli S, Houedakor J, Durufle A. Physical training and multiple sclerosis. *Ann Readapt Med Phys.* 2007 Jul;50(6):373-6, 369-72. Epub 2007 Apr 20. Review. English, French.
5. Klefbeck B, Hamrah NJ, Klefbeck B, Hamrah Nedjad J. Effect of inspiratory muscle training in patients with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 84[7], 994-999. 0003-9993 2003 United States.
- 10 6. Motl RW, Gosney JL, Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis* 14[1], 129-135. 1352-4585 2008 England.
7. Mutluay FK, Demir R, Ozyilmaz S, Caglar AT, Altintas A, Gurses HN. Breathing-enhanced upper extremity exercises for patients with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* 21[7], 595-602. 0269-2155 2007
- 15 8. Nilsagard Y, Denison E, Gunnarsson L. Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis -- a randomized trial. *Disability & Rehabilitation: Assistive Technology* 1[4], 225-233. 1748-3107 2006
9. Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zalisova M, Foubikova B, Martinkova P, et al. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 12[2], 227-234. 1352-4585 2006 England.
- 20 10. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G, Rietberg MB, Brooks D, et al. Exercise therapy for multiple sclerosis. [Review] [45 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [1], CD003980. 1469-493X 2005 England.
- 25 11. Sutherland G, Andersen MB. Exercise and multiple sclerosis: physiological, psychological, and quality of life issues. *J Sports Med Phys Fitness.* 2001 Dec;41(4):421-32. Review.

## 5.5 Behandeling van psychische en psychosociale problemen

30

In het hoofdstuk over het screenen van psychische en psychosociale problemen is vastgesteld dat deze onvoldoende herkend worden door het professionele circuit. Deze paragraaf gaat in op de vraag hoe de behandeling van dergelijke klachten het meest effectief kan worden uitgevoerd op basis van de volgende uitgangsvraag: Welke  
35 behandelmethode heeft de voorkeur bij psychische problemen bij mensen met MS, wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

### Samenvatting van de literatuur

#### 40 Depressie/angst

Over de medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling van depressieve klachten bij mensen met MS werden 22 studies gevonden, waarvan er 15 werden geëxcludeerd. Uiteindelijk werd na herbeoordeling nog 1 trial geëxcludeerd omdat deze trial niet specifiek mensen met een depressie had geselecteerd, maar mensen met MS die een generieke  
45 zelfmanagementcursus (een cognitief gedragstherapeutische interventiemethode) voor chronisch zieken (n=78) volgden, vergeleek met mensen op de wachtlijst op zelfredzaamheid en depressie (Barlow 2009).

Een interventie, die wel specifiek gericht was op depressie en angststoornissen, werd getest in een groep van 40 mensen met MS en depressieve of angstsymptomen (Forman 2010). Zij  
50 werden gerandomiseerd naar een interventiegroep of een controlegroep. De inter-



5 ventiegroep kreeg 6 groepssessies van 2 uur aangeboden waarin een presentatie werd gegeven over een bepaald onderwerp (MS, stellen van realistische doelen, angst, depressie, relaties en de toekomst) gevolgd door (ontspannings)oefeningen en discussie. De sessies hadden ten doel om coping en aanpassing te vergroten en mensen bewust te maken van gedachten, emoties en gedrag en de samenhang daartussen. De controlegroep werd op een wachtlijst geplaatst voor de interventie maar had wel toegang tot andere diensten. De interventie leidde niet tot significante verbeteringen in angstsymptomen, zelfredzaamheid of kwaliteit van leven ten opzichte van de controlegroep, maar wel tot een significante verbetering in depressieve symptomen.

10 In een studie onder 127 mensen met MS (gemiddelde leeftijd 48 jaar) met een BDI-score van 16 of hoger en een HAM-D van 14 of hoger werd telefonisch aangeboden cognitieve gedragstherapie vergeleken met telefonisch aangeboden emotiegerichte therapie (Beckner 2010). Bij mensen met een grote mate van sociale steun leidde de cognitieve gedragstherapie tot een grotere verbetering van depressieve klachten dan de emotiegerichte therapie. Bij mensen met weinig sociale steun was er geen verschil in effect tussen de interventies.

20 Bij 60 mensen met MS (gemiddelde leeftijd 45 jaar) werd onderzocht of het behandelen van depressie ook effect heeft op de kwaliteit van leven (Hart 2005). Hiertoe werden zij gerandomiseerd naar wekelijkse individuele cognitieve gedragstherapie, "supportive-expressive" groepstherapie of sertraline. De interventieduur bedroeg 16 weken. Mensen in de studie hadden scores van 16 of hoger op de "Beck depression inventory" en de Hamiltonschaal. Er werden significante verbeteringen gevonden in de 3 belangrijkste MSQoL-54 schalen en in 5 van de 6 psychologisch welbevinden schalen van Ryff. Deze bevinding stond los van de neurologische status gemeten met behulp van de "25 foot walk". Er werd geen significant verschil gevonden in effect tussen de 3 behandelmethoden.

30 Uit een meta-analyse naar het effect van behandeling van depressieve stoornissen bleek dat behandelgroepen ten opzichte van controlegroepen significant verbeteren, dat er geen significant verschil is tussen het gebruik van antidepressiva en psychotherapie en dat therapieën gericht op ontwikkelen van probleemoplossend vermogen een significant grotere verbetering geven dan therapieën gericht op verkrijgen van inzicht (Mohr 1999). De meta-analyse was gebaseerd op 4 heterogene trials met psychotherapie en 1 met antidepressiva (desipramine, een tricyclisch antidepressivum. Deze heterogeniteit werd mede veroorzaakt door verschillen in controlegroepen. De vergelijkingen tussen de interventies waren om die reden gebaseerd op de verschillen binnen de interventiegroepen voor en na behandeling.

40 Nagegaan is hoe adequaat mensen met MS behandeld werden met antidepressiva (Mohr 2006). Van de 260 deelnemers die zich bereid hadden getoond deel te nemen aan de studie (gemiddelde leeftijd 55 jaar; gemiddelde tijd sinds diagnose 19 jaar) bleken er 67 (25,8%) aan de criteria van een depressieve stoornis te voldoen. Van deze 67 patiënten werd bij het overgrote deel de depressie compleet gemist: 42 werden in het geheel niet behandeld met antidepressiva, 3 kregen suboptimale doses, 17 "treshold" doseringen en 2 doseringen 45 boven de "threshold".

5 Eerder werd genoemd dat de reactie op standaardbehandeling met psychofarmaca gelijk is bij mensen met MS ten opzichte van mensen zonder MS (Van Rooij 2003). Wel werden er aanwijzingen gevonden voor een grotere gevoeligheid voor het ontwikkelen van extra-piramidale klachten bij gebruik van antipsychotica.

Dwanghuilen/lachen

10 In een gerandomiseerde dubbelblinde trial werden 150 mensen met MS (gemiddelde leeftijd 45 jaar) met gemiddeld 15,7 episoden van dwanglachen of -huiten per week gerandomiseerd naar dextrometorphan 30 mg./quinidine 30 mg. (DM/Q) of placebo (Panitch 2006). In de DM/Q groep werden significante verbeteringen gevonden in de CNS-LS score, kwaliteit van leven, de pijnintensiteit schaal en het gemiddeld aantal episoden dwanglachen en -huiten per week ten opzichte van de placebogroep. Er waren geen significante verschillen in bijwerkingen in de beide groepen behalve voor duizeligheid (cinchoisme). Dit kwam significant vaker voor in de DM/Q groep.

**Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat een cursus gericht op depressie en angststoornissen bij mensen met MS tot een significante verbetering van depressieve symptomen leidt, zonder significante verbeteringen in angstsymptomen, zelfredzaamheid en kwaliteit van leven.  <i>B Forman 2010</i>
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat cognitieve gedragstherapie bij mensen met MS met veel sociale steun meer verbetering geeft van depressieve klachten dan emotie-gerichte therapie. Bij mensen met weinig sociale steun is er geen verschil in effect tussen beide interventies.  <i>A2 Beckner 2010</i>
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat individuele cognitieve gedragstherapie, “supportive-expressive” groepstherapie en Sertraline B vergelijkbaar zijn in het effect op kwaliteit van leven en psychisch welbevinden bij mensen met MS met psychosociale problematiek.  <i>B Hart 2005</i>
-----------------	--

20

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat er geen significant verschil is tussen psychotherapie en anti-depressiva in het effect op depressieve stoornissen bij mensen met MS.  <i>A2 Mohr 1999</i>
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat therapieën gericht op het ontwikkelen van het probleemoplossend vermogen bij mensen met MS een groter effect op depressieve stoornissen hebben dan therapieën gericht op het verkrijgen van inzicht.  <i>A2    Mohr 1999</i>
-----------------	--

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat een standaardbehandeling met psychofarmaca bij mensen met MS even effectief is als bij mensen zonder MS.  <i>A2    Van Rooij 2003</i>
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat mensen met MS een grotere gevoeligheid hebben voor het ontwikkelen van extrapiramidale klachten bij gebruik van antipsychotica dan mensen zonder MS.  <i>A2    Van Rooij 2003</i>
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat Dextrometorphan/quinidine 30/30 ten opzichte van placebo een significante verbetering geeft in het aantal episoden van dwanglachen en –hullen en de overall quality of life bij mensen met MS met dwanglachen en –hullen.  <i>A2    Panitch 2006</i>
-----------------	--

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat bij gebruik van dextrometorphan/quinidine 30/30 bij mensen met MS significant vaker duizeligheid optreedt in vergelijking tot placebo.  <i>A2    Panitch 2006</i>
-----------------	---

5

### Overige overwegingen

De klinische ervaring is dat SSRI's net zo effectief zijn bij personen met MS als bij personen zonder MS (Silver 1990). De bevindingen in de studies van Hart (2005) en Mohr (1999) zijn in lijn met de CBO richtlijn depressie, omdat daarin cognitieve gedragstherapie bij mildere depressies eerste keus is. Wanneer hiermee geen resultaat wordt geboekt of wanneer sprake is van een ernstige depressie dan wordt (een combinatie met) medicatie gekozen aanbevolen. Belangrijk is daarbij dat depressieve stoornissen bij MS dikwijls worden onderbehandeld en dat er een verhoogd suïcide risico bestaat bij deze groep. Het lijkt daarom verstandig bij (een vermoeden van) stemmingsproblematiek te verwijzen naar psycholoog of psychiater, waarbij de eerste vooral de depressie zal behandelen vanuit een cognitief-gedragsmatige visie en de psychiater medicatie zal voorschrijven. Er zijn aanwijzingen dat mensen met MS die eerder een depressie hebben doorgemaakt en interferon gaan gebruiken een grotere kans hebben op een recidief (Goeb, 2006). In de

15

5 studie van Panitch werd bij mensen met MS met dwanglachen/-huilen een gunstig effect gevonden van de combinatie dextrometorphan/quinidine 30/30 op het aantal episoden van dwanglachen/-huilen en kwaliteit van leven. In Nederland zijn SSRI's het 1<sup>e</sup> keuze middel. In de werkgroep werd tevens gemeld dat er nogal forse bijwerkingen zijn bij quinidine 30/30, dus dat dit in de overwegingen meegenomen zou moeten worden.

### Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt alert te zijn op depressieve klachten, aangezien depressies worden ondergediagnosticeerd en onderbehandeld en het suicide-risico hoog is. Voor behandeling van depressies kan in hoofdlijnen de CBO richtlijn "Depressie" gevolgd worden, omdat er wat het behandelings-effect van de verschillende middelen geen verschil is met personen zonder MS.
2. Aanbevolen wordt om bij het voorschrijven van psychofarmaca nadrukkelijk rekening te houden met mogelijke bijwerkingen en het verschil in functioneren voor de start en gedurende de voorschrijfperiode van psychofarmaca vast te leggen. Wees bedacht op de extra-pyrimadale bijwerkingen. Medebehandeling danwel verwijzing naar een psychiater dient hierbij overwogen te worden.
3. Aanbevolen wordt om gezien de complexiteit van het veranderend levensperspectief en de psychiatrische co-morbiditeit een gecombineerde therapie aan te bieden, waarin de werking van de psychofarma goed gevolgd wordt en tevens te anticiperen op het veranderend levensperspectief en de mate van sociale steun ter preventie van psychische en psychosociale problemen.

### Literatuur

- 10 1. Barlow J, Turner A, Edwards R, Gilchrist M. A randomised controlled trial of lay-led self-management for people with multiple sclerosis. *Patient Education & Counseling* 2009;77[1]: 81-89.
2. Beckner V, Howard I, Vella L, Mohr D. Telephone-administered psychotherapy for depression in ms patients: Moderating role of social support. *J Behav Med* 2010;33[1]: 47-59.
- 15 3. Forman A, Lincoln N. Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehab* 2010;24[3]: 211-221.
4. Hart S, Fonareva I, Merluzzi N, Mohr D. Treatment for depression and its relationship to improvement in quality of life and psychological well-being in multiple sclerosis patients. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care & Rehabilitation* 2005;14[3]: 695-703.
- 20 5. Mohr DC. Treatment of depression in multiple sclerosis: Review and meta-analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice* 1999;6[1]: 1-9.
6. Mohr DC, Hart SL, Fonareva I, Tasch ES. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Mult Scler* 2006;12[2]: 204-208.
- 25 7. Panitch HS, Thisted RA, Smith RA, Wynn DR, Wymer JP, Achiron A, et al. Randomized, controlled trial of dextrometorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006;59[5]: 780-787.
8. Van Rooij WPA, van Gent EM. The relationship between manic-depressive illness and multiple sclerosis: A literature review. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2003;45[2]: 75-86.

30

## HOOFDSTUK 6: ARBEIDSPARTICIPATIE

### 6.1 Melding

5

Multiple sclerose is een chronisch ziekte die kan leiden tot ernstige beperkingen, zowel lichamelijk als psychisch. De diagnose wordt meestal gesteld tussen het 20<sup>e</sup> en 50<sup>e</sup> levensjaar met een piek rond de leeftijd van 30 jaar, een periode waarin mensen volop actief zijn in het arbeidsproces. De verminderde arbeidsparticipatie onder mensen met MS is aanzienlijk, oplopend tot meer dan 80% (Busche 2003, Solari 2001, Johnson 2004). Volgens cijfers van het UWV was MS in 2009 de primaire diagnose bij 502 van de in totaal 41.000 Wet Inkomen en Arbeid (WIA) aanvragen (1.2 %). Van deze 41.000 aanvragen werd 41% afgewezen, van de aanvragen van mensen met MS werd 14 % afgewezen. Bij de diagnose MS was 67% volledig arbeidsongeschikt, waarvan 38% volledig en duurzaam. Voor het totale aantal WIA aanvragen waren deze percentages respectievelijk 48% en 14%.

10

15

Maatschappelijke participatie, waaronder functioneren in werk, is een belangrijke peiler van de kwaliteit van leven. Dit geldt ook voor mensen met MS (Boot 2009). De ziekte heeft vaak een wisselend beloop, waardoor de inschatting van de arbeidsmogelijkheden lastig kan zijn. Bovendien is er regelmatig sprake van moeilijk objectiveerbare klachten, waaronder vermoeidheid en cognitieve problematiek, die de beoordeling van de arbeidsmogelijkheden verder bemoeilijken.

20

Dit hoofdstuk geeft antwoord op de volgende uitgangsvragen: Wat zijn de belangrijkste belemmerende en bevorderende factoren die van invloed zijn op de arbeidsmogelijkheden van mensen met MS? Welke hiervan zijn essentieel voor de beoordeling van arbeidsgeschiktheid/ belastbaarheid? Welke interventies kunnen de reïntegratie of participatie bevorderen?

25

Er werden 40 artikelen op basis van het abstract geselecteerd. Na lezen van de full-text artikelen werden 23 artikelen geëxcludeerd. Redenen voor exclusie waren niet-systematisch uitgevoerde reviews, kwalitatieve studies, irrelevantie voor de beantwoording van de vraag. De 17 studies die de basis vormen voor de samenvatting van de literatuur zijn in het algemeen van matige methodologische kwaliteit. Het gaat om 2 systematische reviews, 4 cohortstudies (1 studie heeft zowel een cross-sectionele als een longitudinale component), 1 case-controle studie en 10 cross-sectionele studies. Twee studies bleken dezelfde onderzoeksgroep te betreffen maar beschreven (Jongbloed 1996, Dyck 2000) wel andere resultaten. Zestien studies werden gebruikt voor de beantwoording van vraag 6.2 en 1 studie voor de beantwoording van vraag 6.4. Voor vraag 6.3 werd geen geschikte literatuur gevonden.

30

35

40

### 6.2 Belemmerende en bevorderende factoren voor arbeidsparticipatie

Voor tal van factoren is de associatie met arbeidsparticipatie van mensen met MS onderzocht. Ze zijn onderverdeeld in ziektespecifieke, werkgerelateerde, demografische en persoonsgebonden factoren. De frequentie waarmee een factor is onderzocht is niet per

45

definitie een indicatie van de mate van invloed van de betreffende factor op deelname aan het arbeidsproces.

5 Er werd 1 systematische review gevonden over fysieke en mentale factoren die geassocieerd zijn met onvermogen tot werken (Pompeii 2005). Hierin werden studies opgenomen die ook uit de search voor deze richtlijn zijn gekomen. Bij factoren waarbij er een overlap is tussen de review en individuele studies zijn de individuele studies weggelaten uit de wetenschappelijke onderbouwing.

## 10 Ziektespecifieke factoren

### Functionele beperkingen

15 In een prospectieve cohortstudie werden mensen met MS (n=176, 82% vrouwen), die bij de eerste meting jonger waren dan 55 jaar en fulltime of parttime werkten, na 7 jaar opnieuw onderzocht met behulp van vragenlijsten (Phillips 2006). De gemiddelde duur sinds het stellen van de diagnose bedroeg op baseline 7,8 jaar en 52,8% had een "relapsing-remitting" vorm van MS. Er werd bij multivariate analyse een significante negatieve correlatie gevonden tussen functionele beperkingen gemeten op baseline met behulp van "The Incapacity Status Scale" en werkstatus 7 jaar later ( $p < 0,01$ ).

20 In een andere cohortstudie werden 8122 mensen met MS tweemaal onderzocht (Julian 2008). Bij de eerste meting was 43,8% werkzaam, bij de tweede meting (gemiddeld 1,5 jaar later) was dit nog 41,1%. Mobiliteitsproblemen en problemen met de handfunctie, beiden gemeten met de "Performance Scales", bleken significante voorspellers van verlies van werk in deze studie (odds ratio (OR) respectievelijk 1,20 en 1,25).

25 In een cross-sectionele studie werd door 602 mensen met MS een vragenlijst ingevuld. Daaruit kwam naar voren dat de mensen zonder werk ten opzichte van de werkenden meer mobiliteitsproblemen hadden (Edgley 1991). Achtentze procent van de mensen staakte het werk in verband met factoren gerelateerd aan MS. Bij 41% van de patiënten had dit te maken met mobiliteitsproblemen.

30 In de systematische review van Pompeii (Pompeii, 2005) werden 5 studies gevonden die het verband tussen Extended Disability Status Scale (EDSS) en werkstatus onderzochten. Hieruit kwam consistent naar voren dat mensen met een hogere EDSS (3,0-6,0) vaker niet werkten dan mensen met een lagere EDSS ( $< 2,5$  of 3,0). De auteurs van de review merken op dat het nadeel van cross-sectionele studies is dat de EDSS niet wordt gemeten op het moment van het staken van het werk. Een ander nadeel dat zij noemen is het feit dat andere aspecten van vermogen tot werken niet zijn meegenomen, zoals cognitief functioneren en kenmerken en verantwoordelijkheden van het werk.

35 In de meeste studies werd voor het meten van beperkingen de EDSS gebruikt (O'Connor 2005, Smith 2005, Sundström 2003), maar ook de Barthel Index (O'Connor 2005), de Ambulation Index (Beatty 1995) en het aantal hulpmiddelen als proxy voor de mate van beperking (Jongbloed 1996) werd gebruikt om beperking te meten.

45

### Type MS en ziekteprogressie

In een prospectieve cohortstudie (n=79) met een gemiddelde follow-upduur van 10 jaar bleek in de multivariate analyse alleen ziektebeloop (relapsing-remitting of progressief beloop) een significante prognostische factor te zijn voor tijd tot stoppen met werken (Grønning 1990). Ook in de studie van Busche (Busche 2003) en cross-sectionele studies (Verdier 1995, Sundström 2003) bleek een progressief ziektebeloop significant geassocieerd met een verhoogde kans op niet werken. Uit een onderzoek van Roessler bleek dat mensen met een chronisch-progressieve vorm van MS 62% minder kans hebben op werk dan mensen met een benigne vorm van MS (Roessler 20043). In hoeverre in de genoemde studies gecorrigeerd is voor EDSS wordt niet duidelijk. In het artikel van Busche wordt aangegeven dat er in gestratificeerde analyses geen interacties werden gevonden tussen de diverse factoren, waarbij de auteurs opmerken dat de power van de resultaten beperkt is door de geringe omvang van de subgroepen.

Verslechtering van symptomen in de voorgaande 6 maanden bleek ook een significante voorspeller van verlies van werk (OR :1,41; 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI): 1,11-1,79) in een studie (n=8122) met een follow-up van 1,5 jaar (Julian 2008).

### Cognitieve klachten

Cognitieve problemen gemeten met een subschaal van de Performance Scale bleken voorspellend voor het stoppen met werken in een cohort van 8122 mensen met MS die 1,5 jaar gevolgd werden (OR 1,15; 95% BI: 1,04-1,29) (Julian 2008). In overeenstemming hiermee werd voor afname van cognitieve problemen een significante voorspellende waarde gevonden voor werkhervatting (OR 0,83; 95% BI: 0,71-0,96). In een systematische review werd op basis van 3 cross-sectionele studies (Beatty 1995, Edgley 1991, Rao 1991) geconcludeerd dat verminderd cognitief functioneren potentieel impact heeft op het vermogen tot werken (Pompeii 2005). Hierbij werd de kanttekening geplaatst dat in de studies onvoldoende werd onderzocht welk niveau en type van cognitieve achteruitgang nopen tot het staken van het werken.

In de cross-sectionele studie van Roessler (n=1310) werd het effect van de aanwezigheid van cognitieve problemen op de werkstatus gekwantificeerd: mensen met cognitieve problemen hadden in die studie 49% minder vaak werk dan mensen zonder cognitieve problemen.

### Ziekte duur

De waarde van de ziekte duur als voorspeller van niet werken is nog onduidelijk. In een kleine cross-sectionele studie (n=64) werden mensen met MS die werkten en mensen met MS die niet meer werkten vergeleken (Beatty 1995). De ziekte duur bleek significant langer in de niet-werkende groep. In deze groep waren de mensen echter ook significant ouder. Bij multiële regressie bleek ziekte duur niet meer significant bij te dragen als voorspeller van werkstatus. Ook in de cross-sectionele studie van O'Connor (n=100) was de ziekte duur van de mensen die niet werkten significant langer dan van de werkende mensen met MS (O'Connor 2005).

In de prospectieve cohortstudie van Busche werd op baseline een significant verschil in ziekte duur gevonden voor de mensen met en zonder werk, waarbij een langere ziekte duur

geassocieerd was met meer niet-werkenden (Busche 2003). Ziekte duur bleek echter geen significante voorspeller voor niet werken tijdens de follow-up periode van 2,5 jaar. Dit werd bevestigd in een tweetal andere cohort studies (Phillips 2006, Julian 2008) en in 2 cross-sectionele studies (Smith 2006, Edgley 1991) waarin eveneens geen significant verband werd gevonden tussen ziekte duur en werkstatus.

### Vermoeidheid

Vermoeidheid gemeten door middel van de "Performance Scales" was een significante voorspeller van niet werken in een cohort van 8122 mensen met MS die 1,5 jaar werden gevolgd (Julian 2008). In de cross-sectionele studie van Smith werd een significant hogere score gevonden op de "Fatigue Impact Scale (FIS)" in de groep niet-werkenden (n=21) ten opzichte van de groep werkenden (n=19) (Smith 2005). Van de 252 werkende vrouwen met MS in een cross-sectionele studie rapporteerde 44% beperkingen in de soort en hoeveelheid werk ten gevolge van MS (Jongbloed 1996). De meest frequent genoemde klacht die leidde tot deze beperkingen was vermoeidheid. In de studie van Edgley werd aan de mensen die gestopt waren met werken gevraagd welke factoren een rol gespeeld hadden bij de beslissing te stoppen met werken (Edgley 1991). Voor 78% van de mensen waren dit aan MS gerelateerde factoren. Na mobiliteitsproblemen (41%) was vermoeidheid (39%) de belangrijkste reden. Ook in de studie van O'Connor bleek vermoeidheid een belangrijke reden voor het stoppen met werken (O'Connor 2005).

### Medicatiegebruik

Uit een cross-sectionele studie onder 102 mensen met MS kwam naar voren dat de mensen in de studie die werkten minder frequent medicijnen gebruikten voor symptoombestrijding dan de mensen die niet werkten (58% versus 86%) (Beatty 1995).

## **Werkgerelateerde factoren**

### Opleidingsduur en -niveau

In zowel longitudinale als cross-sectionele studies werd regelmatig de invloed van opleidingsduur en opleidingsniveau op arbeidsparticipatie van mensen met MS onderzocht. In de eerdergenoemde prospectieve cohortstudie van Phillips (n=176) werd een significante positieve correlatie met behoud van werk gevonden voor aantal opleidingsjaren ( $p < 0,05$ ) (Phillips 2006). In een cross-sectionele studie (n=307) werd een aanzienlijk verhoogde kans gevonden op volledige ziekte-uitval voor mensen met een opleidingsduur van maximaal 10 jaar t.o.v. mensen met een opleidingsduur van minimaal 14 jaar (OR 4,7; 95% BI: 1,9-12) (Sundström 2003). Ook in de cross-sectionele studie van Edgley (n=602) werd in een multivariate analyse een significante associatie gevonden tussen een kortere opleidingsniveau en het niet hebben van werk (Edgley 1991).

Opleidingsniveau bleek een significante voorspeller van verlies van werk, waarbij een hoger opleidingsniveau "bescherm" tegen verlies van werk (OR 0,63; 95% BI: 0,51-0,77) (Julian, 2008). Het verband tussen opleidingsniveau en werkstatus werd ook in diverse cross-sectionele studies gevonden (Smith 2005, Roessler 2001, Roessler 2004, Beatty 1995). In een kleine prospectieve cohortstudie (n=96), waarin tweemaal een vragenlijst werd afgenomen met een tussenperiode van gemiddeld 2,5 jaar, kwam opleidingsniveau echter



niet als significante voorspeller van werkeloosheid naar voren (Busche 2003). Ook in de studie van Verdier (1995) bleek geen verband tussen opleiding en werkstatus.

#### Type werk/werkomgeving

5 Door middel van de “Work Impact Questionnaire” werd aan 100 mensen met MS (36%  
werkend) gevraagd welke factoren de meeste impact hadden op hun vermogen te werken  
(O’Connor 2005). Hieruit kwamen twee factoren naar voren die te maken hebben met de  
werkomgeving: toegang tot het werk (39%) en reizen van en naar het werk (48%). In een  
10 studie onder 171 mensen met MS (55% werkend) werd door middel van een vragenlijst  
getracht inzicht te krijgen in kenmerken van het werk die invloed hebben op het  
arbeidsvermogen (Verdier 1995). Als beschermende factoren werden gevonden werk in de  
publieke sector (OR 0,3), bureauwerk (OR 0,3) en zittend werk (OR 0,3). Risicofactoren voor  
uitval uit het werk waren in deze studie: werkduur > 8 uur per dag (OR 2,6), lichamelijk  
15 zwaar werk (OR 7,6) of werk met manuele precisie (OR 3,1) en rigide werkschema’s (OR  
2,2).

Uit de cross-sectionele studie onder 534 vrouwen, waarvan er ten tijde van het onderzoek  
252 werkten, komt met namen de volgende factoren naar voren die het voor vrouwen  
mogelijk maken te blijven werken: mogelijkheid tot ziekteverzuim indien nodig (74%),  
20 begripvolle leidinggevende/ werkgever (66%) en collega’s (63%) en flexibele of aangepaste  
werktijden (48%) (Dyck 2000).

#### **Demografische factoren**

##### 25 Leeftijd

In de cohortstudie van Julian (n=8122) werd hogere leeftijd gevonden als significante  
voorspeller voor verlies van werk (OR 1,02; 95% BI: 1,01-1,03) (Julian 2008), terwijl lagere  
leeftijd een belangrijke voorspeller was voor het initiëren van werk (OR 0,93; 95% BI: 0,91-  
0,95). De begrippen hogere en lagere leeftijd werden niet gedefinieerd. In de studie van  
30 Busche werd een relatief risico (RR) van 1,77 gevonden op stoppen met werken in een  
periode van 2,5 jaar voor mensen met MS ouder dan 39 jaar ten opzichte van de groep met  
een leeftijd van 39 jaar en jonger (p=0,03) (Busche 2003). In de cohortstudie van Phillips  
(n=176) waarin mensen met MS na 7 jaar opnieuw werden onderzocht werd echter geen  
35 correlatie tussen leeftijd en behoud van werk gevonden (Phillips 2006). Uit de meeste cross-  
sectionele studies waarin de invloed van leeftijd op werkstatus is onderzocht komen  
aanwijzingen voor een verband tussen leeftijd en niet werken, waarbij werkenden in  
vergelijking tot niet-werkenden jonger zijn (Beatty 1995, Jongbloed 1996, O’Connor 2005).  
Alleen in de studies van Verdier (n=171) en Smith (n=50) kwam leeftijd niet als significante  
40 factor naar voren (Verdier 1995, Smith 2005).

##### 45 Geslacht

In diverse studies werd het verband tussen geslacht en arbeidsparticipatie onderzocht. Er  
werd echter geen verschil gevonden tussen mannen en vrouwen (Grønning 1990, Smith  
2005, Phillips 2006, Julian 2008, Busche 2003, Edgley 1991).

### Huwelijkse staat

In 2 studies werd onderzocht of de huwelijkse staat invloed heeft op het hebben van werk bij mensen met MS (Smith 2005, Busche 2003). Beide studies vonden geen verband tussen huwelijkse staat en werk. Ook in de studie van Jongbloed werd geen verschil in huwelijkse staat gevonden tussen werkende en niet werkende vrouwen met MS (Jongbloed 1996).

### Persoonsspecifieke factoren (persoonlijkheid, coping stijl en acceptatie)

Hierover is geen relevante literatuur gevonden.

## 10 Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Het is waarschijnlijk dat de aanwezigheid van beperkingen een belangrijke factor is die negatief geassocieerd is met arbeidsparticipatie van mensen met MS.  <i>A2 Pompeii 2005</i> <i>C Beatty 1995, Edgley 1991, Jongbloed 1996, O'Connor 2005, Smith 2005, Sundström 2003</i>
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat een toenemende mate van beperking negatief geassocieerd is met arbeidsparticipatie van mensen met MS.  <i>B Busche 2003, Julian 2008, Grønning 1990</i> <i>C Sundström 2003, Verdier 1995</i>
-----------------	--

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat een progressief ziektype geassocieerd is met een verhoogde kans op stoppen met werken bij mensen met MS.  <i>B Busche 2003, Grønning 1990</i> <i>C Roessler 2004, Verdier 1995</i>
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat een langere opleidingsduur en een hoger opleidingsniveau positief geassocieerd zijn met de arbeidsparticipatie van mensen met MS.  <i>B Julian 2008, Philips 2006</i> <i>C Beatty 1995, Edgley 1991, Roessler 2001, Smith 2005, Sundström 2003</i>
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat er een verband bestaat tussen de aanwezigheid van cognitieve problemen en een lagere arbeidsparticipatie bij mensen met MS.  <i>A2 Pompeii 2005</i> <i>B Julian 2008</i> <i>C Roessler 2004</i>
-----------------	---

15

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat vermoeidheid een belangrijke reden is voor het stoppen met werken bij mensen met MS.  <i>B Julian 2008</i> <i>C Jongbloed 1996, Edgley 1991, O'Connor 2005, Smith 2005</i>
<b>Niveau 2</b>	Er is geen eenduidig bewijs voor een relatie tussen leeftijd en werkstatus bij mensen met MS.  <i>B Busche 2003, Julian 2008, Phillips 2006</i> <i>C Beatty 1995, Jongbloed 1996, O'Connor 2005, Smith 2005, Verdier 1995</i>
<b>Niveau 2</b>	Het is waarschijnlijk dat geslacht en huwelijks staat niet geassocieerd zijn met arbeidsparticipatie van mensen met MS.  <i>B Busche 2003, Julian 2008, Phillips 2006</i> <i>C Smith 2005</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de aard van het werk een factor is die een rol speelt in de arbeidsdeelname van mensen met MS.  <i>C Verdier 1995</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat begrip van leidinggevenden en collega's en flexibele of aangepaste werktijden het behoud van werk positief beïnvloeden.  <i>C Dyck 2000</i>

5

### Overige overwegingen

Arbeidsparticipatie is multifactorieel bepaald. In voorgaand overzicht is duidelijk geworden dat er weliswaar onderzoek is gedaan naar diverse factoren, echter het meeste onderzoek richt zich op de wat minder te beïnvloeden factoren, zoals ziektespecifieke (conclusies 1 t/m 5) of demografische factoren (conclusies 6 en 7).

Het merendeel van de studies betreft cross-sectionele studies. Daaruit komen factoren naar voren die op groepsniveau geassocieerd zijn met wel of niet werken, maar geen voorspellende waarde hebben voor stoppen met werken voor het individu (Pompei, 2005). De bevindingen uit de cross-sectionele studies werden niet altijd bevestigd in longitudinaal onderzoek. Factoren die in longitudinaal onderzoek een voorspellende waarde hadden voor verlies van werk zijn: het hebben van meer functionele beperkingen (Julian 2008, Bussche 2003 en Philips 2006), aanwezigheid van vermoeidheid en cognitieve problemen (Julian) en het hebben van een lager aantal opleidingsjaren (Philips 2006)

Het is niet mogelijk om per factor een afkappunt te definiëren met betrekking tot werk. De wisselwerking tussen de verschillende belemmerende en bevorderende factoren zal per individu bepalen of arbeidsparticipatie beperkt is of niet.

5 Voor mensen met MS is het hebben van de aandoening niet altijd de reden om te stoppen met werken. Zo kiest 26 – 37 % van de vrouwen ervoor te stoppen met werk in verband met factoren die los staan van MS zoals huwelijk of zwangerschap (Edgley 1991, Pompeii 2005). Aanknopingspunten voor het verbeteren van arbeidsparticipatie zijn de werkgerelateerde en persoonlijke factoren.

10

Voor onderstaande overwegingen is gebruik gemaakt van literatuur van divers evidentie niveau, en van klinische expert opinie.

### **Ziektespecifieke factoren**

15

Uitgangspunt bij de ziektespecifieke factoren is dat er een adequate behandeling van klachten en beperkingen plaats vindt. Door extra interventie op het gebied van arbeid zijn deze factoren niet of marginaal te beïnvloeden. Er zijn aanwijzingen dat cognitieve stoornissen en gedragsveranderingen meer beperkingen geven bij werken dan fysieke beperkingen zoals verminderde mobiliteit of handigheid (review Kahn 2009, Beatty 1995).

20

### **Demografische factoren**

25

Demografische factoren zoals leeftijd, geslacht, leeftijd waarop de diagnose MS is gesteld, burgerlijke staat en het hebben van kinderen zijn vanuit de arbeidsrevalidatie of interventies op het gebied van arbeidsparticipatie weinig beïnvloedbaar.

### **Werkgerelateerde factoren**

30

Werkgerelateerde factoren die een rol kunnen spelen in de arbeidsparticipatie bij mensen met MS zijn divers en weinig onderzocht. Dit betekent niet dat aan deze factoren voorbij kan worden gegaan. Juist dit zijn de factoren die te beïnvloeden zijn middels interventies op het gebied van arbeidsparticipatie (Aronson 1997).

35

Werkgerelateerde factoren zijn bijvoorbeeld de aard van het werk (fysiek zwaar werk, manueel precisiewerk), werktijden, mogelijkheid om van baan te veranderen of aangepast werk te verrichten (dus ook de grootte van de organisatie), het gebruik van hulpmiddelen tijdens het werk (De Keyser beschrijft een onderzoek van TNO waaruit blijkt dat 62% van de nog werkende mensen met MS met aanpassingen werkt), begrip en steun van de werkgever en collega's, opleidingsniveau, eigen regelmogelijkheden, de eisen die het werk en de werkgever stellen (handboek De Keyser, Busche 2003, Gronning 1990, Verdier 1995). De werkgerelateerde factoren bieden aanknopingspunten voor eventuele interventies, waarbij de arbeidsparticipatie geoptimaliseerd wordt.

40

Ook het opleidingsniveau speelt een rol in de arbeidsparticipatie. Een hogere opleiding verhoogt de kans op arbeidsparticipatie. Deze factor is tevens een aanknopingspunt in eventuele interventies met betrekking tot bijscholing/omscholing.

## 5 Persoonsgebonden factoren

10 Persoonlijke factoren die een rol spelen bij arbeidsparticipatie van gezonde mensen, spelen ook een rol bij mensen met MS. Naar de impact van persoonlijke factoren op arbeidsparticipatie bij MS is vrijwel geen onderzoek gedaan. Het is wel beschreven dat factoren als persoonlijkheid, coping stijl en acceptatie van de ziekte en zelfvertrouwen/self-efficacy een rol spelen (Rumrill 1998, handboek De Keyser). Zelfvertrouwen en coping hebben invloed op de mate waarin een persoon met MS zelf een actieve rol kan spelen bij het treffen van maatregelen om te kunnen blijven werken (Rumrill 1998).

15 Er is wel meer onderzoek gedaan naar de invloed van persoonsspecifieke factoren op arbeidsparticipatie bij mensen met andere chronische ziekten. Hierin wordt onder andere geconcludeerd dat belangrijke factoren om aan het werk te blijven zijn: de manier van coping, de steun vanuit de werkgever en collega's en acceptatie van de ziekte (Detaille 2003). Interventies gericht op psychosociale ondersteuning en begeleiding kunnen derhalve een bijdrage leveren in het optimaliseren van de arbeidsparticipatie.

20 Milde depressieve symptomen zijn geassocieerd met de groep niet werkenden onder mensen met de benigne vorm van MS (Glad 2010). Dit benadrukt de noodzaak tot een zo optimaal mogelijke werksituatie, met de mogelijkheid te blijven werken in passende werkzaamheden.

## 25 Motivatie

30 Motivatie om te werken is een belangrijk item. Hierbij spelen persoonlijke, maar ook sociaal maatschappelijke en economische factoren een rol. Het gaat daarbij onder andere om inkomen, sociale voorzieningen, sociale interactie, identiteit, zelfvertrouwen, structuur en betrokkenheid bij de maatschappij (Johnson 2004, Gulick 1997, handboek De Keyser). Amerikaanse studies geven bijvoorbeeld weer dat sociale voorzieningen een belangrijke reden zijn om te werken, echter de situatie voor Nederland is niet vergelijkbaar.

35 De motivatie van mensen met een chronische ziekte om te blijven werken verandert vaak tijdens het beloop van de ziekte. Het is van belang hiermee rekening te houden om de participatie zo optimaal mogelijk te houden, passend bij deze persoon. Uit een onderzoek (Johnson 2004) blijkt dat het niet in balans zijn van voor- en nadelen van werken de lage arbeidsparticipatie onder mensen met MS kan verklaren.

## Aanbevelingen

De werkgroep beveelt aan om bij mensen met MS een individuele analyse te doen van bevorderende en belemmerende factoren met betrekking tot arbeidsparticipatie: Beoordeel de ziektespecifieke factoren en ga na of deze adequaat behandeld worden. Analyseer werkgerelateerde factoren. Analyseer de persoonlijkheidskenmerken en coping stijl van de cliënt en in welke fase van acceptatie hij of zij zich bevindt. Beoordeel of deze extra aandacht behoeven. Ga na wat voor de cliënt de motivaties waren en zijn om te werken. Maak een individueel plan op maat in overleg met de patiënt en de werkgever.

### 6.3 De beoordeling van arbeidsbelastbaarheid

5

In de literatuur werden geen wetenschappelijk onderbouwde gegevens gevonden over factoren die van belang zijn voor het beoordelen van de belastbaarheid van een persoon met MS.

### 10 Conclusie

<b>Niveau 4</b>	Er zijn geen betrouwbare geen wetenschappelijk onderbouwde gegevens over factoren die essentieel zijn voor het beoordelen van de belastbaarheid van een persoon met MS. <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

### Overige overwegingen

15 Een adequate beoordeling van de arbeidsbelastbaarheid is van groot belang voor het afstemmen van de belasting in het werk op de belastbaarheid van een persoon met MS, teneinde overbelasting en ziekteverzuim te voorkomen en voor het bepalen van het recht op een arbeidsongeschiktheidsuitkering.

20 Verschillende revalidatiecentra in Nederland hebben een afdeling arbeidsrevalidatie waar een arbeidsbelastbaarheidsonderzoek verricht kan worden om de functionele mogelijkheden ten aanzien van werk in kaart te brengen. Daarbij kan zowel de fysieke belastbaarheid als de mentale belastbaarheid onderzocht worden. Op grond van de bevindingen worden praktische adviezen gegeven met betrekking tot de invulling van de werkzaamheden. Er zijn geen gegevens over de betrouwbaarheid en validiteit van dergelijk arbeidsbelastbaarheidsonderzoek bij MS beschikbaar.

25

Een exacerbatie en het wisselende en progressieve beloop van MS zijn complicerende factoren bij het bepalen van de arbeidsbelastbaarheid voor langere duur. Tijdens een exacerbatie en tot drie maanden na een exacerbatie kan er geen uitspraak worden gedaan over de arbeidsbelastbaarheid op langere termijn.

30

MS is een multifocale neurologische aandoening met een grote variatie aan stoornissen en beperkingen. Bij het beoordelen van de belastbaarheid van een persoon met MS moet aan de volgende factoren aandacht worden besteed:

- Motoriek: kracht, tonus, coördinatie, fijne motoriek
- Sensibiliteit: tast, pijn, positiezin, stereognosie
- Pijn
- 5 • Visuele functies: visus, gezichtsvelden, kleuren, dubbelzien, oogmotoriek.
- Auditieve functies en vertigo.
- Mentale en psychische functies: aandacht, concentratie, geheugen, affectieve stoornissen.
- Sfincterstoornissen
- 10 • Vermoeidheid
- Communicatie: spreken en schrijven.
- Thermosensitiviteit
- Copinggedrag en psychosociale factoren

De grote diversiteit van de beperkingen bij mensen met MS blijkt ook uit de grote  
 15 verscheidenheid aan functionele beperkingen bij de arbeidsongeschiktheidsbeoordelingen in het kader van de Wet Inkomen en Arbeid (WIA, voorheen WAO) in 2009. Bij de WIA-beoordelingen werden bij mensen met MS (n=445) frequent functionele beperkingen aangegeven ten aanzien van de grove motoriek, de fijne motoriek, visus, mentale functies, communicatie en duurbelasting.

20

### Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan om bij het beoordelen van de arbeidsbelastbaarheid aandacht te hebben voor alle mogelijke focale stoornissen bij MS in de anamnese, in het neurologisch onderzoek en in de informatie van de behandelaar. Er kan geen uitspraak gedaan worden over de arbeidsbelastbaarheid tijdens en tot 3 maanden na een exacerbatie.

### 6.4 Interventies voor re-integratie of arbeidsparticipatie

- 25 Voor beantwoording van de vraag naar interventies die re-integratie kunnen bevorderen werd een recente Cochrane-review gevonden (Khan, 2009). Slechts 2 artikelen voldeden aan de door de auteurs opgestelde inclusiecriteria: (randomized) controlled trials ((R)CT), leeftijd studiepoulatie 18-65 jaar, diagnose MS). De twee opgenomen studies waren van lage kwaliteit en zo verschillend dat poolen van de data niet mogelijk was. De eerste studie
- 30 was een RCT gericht op behoud van werk (LaRocca, 1996). De deelnemers aan de RCT (n=43, gem. leeftijd 41,6 jaar) werden gerandomiseerd naar intensieve begeleiding (gesprekken met een psycholoog en met een specialist op het gebied van werk) of standaardzorg. Na 1 jaar was er geen verschil tussen de beide groepen in behoud van werk. De auteurs vermelden dat veel personen in de studie geen interesse hadden in preventieve programma's en adviezen veelal niet opgevolgd werden. Daardoor is een groot deel van het
- 35 contrast tussen beide behandelgroepen vervallen en dat kan verklaren dat er geen verschil is in effect.
- De tweede studie die werd opgenomen in de Cochrane-review was een gecontroleerde trial onder mensen met MS (n=37, gem. leeftijd 43 jaar) gericht op werkhervatting (Rumrill 1998).
- 40 De interventie bestond uit intensieve versus minimale begeleiding. Na 16 weken hadden 7

personen in de groep met intensieve begeleiding en 4 personen in de groep met minimale begeleiding het werk hervat (verschil niet statistisch significant).

## Conclusie

<b>Niveau 2</b>	Op basis van het huidige beschikbare onderzoek kan geen betrouwbare uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van interventies gericht op behoud van werk of reïntegratie van mensen met MS.  <i>A2 Khan 2009</i>
-----------------	---

5

## Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat interventies gericht op behoud van werk of reïntegratie zinvol zijn. Onderzoek naar interventies gericht op arbeidsparticipatie bij mensen met andere chronische ziekten wijst uit dat arbeidsrevalidatie een positief effect kan hebben op arbeidsparticipatie. Vooral het optimaliseren van het zelfvertrouwen bij werkgerelateerde problematiek, training in het bespreekbaar maken van werkaanpassingen en het realiseren van oplossingen en de manier van omgaan met werkgerelateerde psychosociale problematiek worden als belangrijke factoren in de interventie genoemd (Varekamp 2006, Varekamp 2010)

15

Bij problemen op het werk is vroege en laagdrempelige start van begeleiding van belang om in te kunnen spelen op de (wisselende) behoeften van mensen met MS met betrekking tot behoud van werk (Rumrill 1998). Begeleiding zou zich ook moeten richten op mensen die zich uitputten door te blijven werken en geen energie overhouden voor andere levensrollen (familie/vrije tijd) (Khan 2009). Het gaat om optimaliseren van arbeidsparticipatie, niet om maximale arbeidsparticipatie. Daarbij is een rol weggelegd voor de bedrijfsarts, de revalidatiearts en hun teams. Onderlinge communicatie is hierbij aangewezen.

20

Zoals in de eerste subvraag beschreven zijn er diverse factoren die een rol spelen bij de arbeidsparticipatie. In de begeleiding van en eventuele interventies bij mensen met MS dient rekening te worden gehouden met al deze factoren.

25

In de dagelijkse praktijk blijkt dat niet iedereen met MS stil wil staan bij mogelijke werkgerelateerde problemen in de toekomst. Aandringen op begeleiding of interventie is dan niet zinvol en doelmatig. In dit kader is het beter te starten met voorlichting over problemen die in de toekomst kunnen ontstaan, met daaraan gekoppeld informatie over hulp en begeleiding die geboden kan worden als daaraan behoefte ontstaat. Het in kaart brengen van de bevorderende en belemmerende factoren van arbeidsparticipatie kan wel reeds plaatsvinden.

30

Indien arbeidsparticipatie niet meer aan de orde is, dient onderzocht te worden of vrijwilligerswerk of aangepaste vrije tijdsbesteding mogelijk is om de maatschappelijke participatie zo lang mogelijk te handhaven. Verder onderzoek is nodig om de effectiviteit van arbeidsrevalidatie programma's of andere interventies gericht op behoud van werk, specifiek bij mensen met MS, te onderzoeken en evalueren.

40



## Aanbevelingen

1. De werkgroep is van mening dat het mogelijk moet zijn de arbeidssituatie laagdrempelig in kaart te brengen, inclusief analyse van belemmerende en bevorderende factoren voor arbeidsparticipatie. De beïnvloedbare factoren vormen het uitgangspunt voor arbeidsrevalidatie. De bedrijfsarts gaat de factoren na die bij deze specifieke persoon van belang zijn in de arbeidsparticipatie door: 1) Anamnese af te nemen bij de cliënt; 2) Arbo Curatief overleg met toestemming van de cliënt en 3) Contact met werkgever, na toestemming van de cliënt.
2. Daarna wordt beoordeeld welke verdere aanpassingen of vormen van begeleiding nodig zijn voor 'arbeidsrevalidatie' op maat. Denk onder andere aan: 1) Begeleiding door de bedrijfsarts, 2) Informatieverstrekking aan werkgever en collega's, 3) Arbeidsdeskundige, 4) Ergotherapeut / ergonoom en 5) Multidisciplinaire revalidatie (met aandacht voor de psychosociale factoren en coping).
3. De bedrijfsarts en de revalidatiearts spelen een rol bij arbeidsrevalidatie en -reïntegratie en goede onderlinge afstemming is van belang.
4. Indien arbeidsparticipatie niet meer aan de orde is, dient onderzocht te worden of niet betaalde arbeid of zinvolle bezigheden mogelijk zijn om de maatschappelijke participatie zo lang mogelijk te handhaven.

## Literatuur

1. Aronson KJ. Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology* 1997;48[1]: 74-80.
2. Beatty WW, Blanco CR, Wilbanks SL, Paul RH, Hames KA. Demographic, clinical, and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehabil* 1995; 9[3]: 167-173.
3. Boot CRL, van den Broek-van Lieshout IJ, van der Gulden J.W.J. Werken hangt samen met de kwaliteit van leven bij mensen met multiple sclerose. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde* 2009; 10; 435-439
4. Busche KD, Fisk JD, Murray TJ, Metz LM, Busche KD, Fisk JD, et al. Short term predictors of unemployment in multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci* 2003; 30[2]: 137-142.
5. De Keyser JHA. Handboek arbeid en belastbaarheid: Multiple Sclerosis. (2006).
6. Detaille SI, Heerkens YF, Engels JA, van der Gulden JWJ, van Dijk FJH. Common prognostic factors of work disability among employees with a chronic somatic disease: a systematic review of cohort studies. *Scand J Work Environ Health*. 2009;35(4):261-281.
7. Dyck I, Jongbloed L, Dyck I, Jongbloed L. Women with multiple sclerosis and employment issues: a focus on social and institutional environments. *Can J Occup Ther* 2000; 67[5]: 337-346.
8. Edgley K. A survey of multiple sclerosis: II. Determinants of employment status. *Can J Rehabil* 1991;4[3]: 127-132.
9. Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Riise T, Myhr KM. Benign multiple sclerosis: a need for a consensus. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010;(190):44-50.
10. Grønning M, Hannisdal E, Mellgren SI, Grønning M, Hannisdal E, Mellgren SI. Multivariate analyses of factors associated with unemployment in people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53[5]: 388-390.
11. Gulick EE. Correlates of quality of life among persons with multiple sclerosis. *Nurs Res* 1997;46[6]: 305-311.
12. Gulick EE. Model for predicting work performance among persons with multiple sclerosis. *Nurs Res* 1992; 41[5]: 266-272.

13. Johnson KL, Klasner ER, Amtmann D, Kuehn CM, Yorkston KM. Medical, psychological [sic], social and programmatic barriers to employment for people with multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation* 70[1], 38-49.
14. Jongbloed L. Factors influencing employment status of women with multiple sclerosis. *Can J Rehabil* 1996; 9[4]: 213-222.
15. Julian LJ, Vella L, Vollmer T, Hadjimichael O, Mohr DC, Julian LJ, et al. Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force. *J Neurol* 2008; 255[9]: 1354-1360.
16. Khan F, Ng L, Turner-Stokes L. Effectiveness of vocational rehabilitation intervention on the return to work and employment of persons with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009 [1].
17. LaRocca NGK. A program to facilitate retention of employment among persons with multiple sclerosis. *Work* 1996; 7[1]: 37-46.
18. O'Connor RJ, Cano SJ, Torrenta L, Thompson AJ, Playford ED, O'Connor RJ, et al. Factors influencing work retention for people with multiple sclerosis: cross-sectional studies using qualitative and quantitative methods. *J Neurol* 2005; 252[8]: 892-896.
19. Phillips LJ, Stuijbergen AK. Predicting continued employment in persons with multiple sclerosis. *J Rehabil* 2006; 72[1]: 35-43.
20. Pompeii LA, Moon SD, McCrory DC. Measures of physical and cognitive function and work status among individuals with multiple sclerosis: a review of the literature. *J Occup Rehabil* 2005;15[1]: 69-84.
21. Roessler RT. Determinants of employment status among people with multiple sclerosis. *Rehabil Counseling Bull* 2001;45[1], 31-39.
22. Roessler RT, Rumrill PD, Fitzgerald SM. Predictors of employment status for people with multiple sclerosis. *Rehabilitation Counseling Bulletin* 47[2], 96.
23. Rumrill PDR. Improving career re-entry outcomes for people with multiple sclerosis: A comparison of two approaches. *J Vocational Rehabil* 1998;10[3]: 241-252.
24. Rumrill PD. Factors associated with unemployment among persons with multiple sclerosis. *Work* 1996;6[3]:177-184.
25. Smith MM, Arnett PA, Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11[5]: 602-609.
26. Solari AR. Health status of people with multiple sclerosis: A community mail survey. *Neurol Sci* 2001;22[4]: 307-315.
27. Sundstrom P, Nystrom L, Svenningsson A, Forsgren L, Sundstrom P, Nystrom L, et al. Sick leave and professional assistance for multiple sclerosis individuals in Vasterbotten County, northern Sweden. *Multiple Sclerosis* 2003; 9[5]: 515-520.
28. Varekamp I, Verbeek JHAM, *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 80:87-97.
29. Varekamp I, van Dijk FJH. *Occupational Medicine* 2010;60:287-293.
30. Verdier-Taillefer MH, Sazdovitch V, Borgel F, Cesaro P, Kurtz A, Millet MF, et al. Occupational environment as risk factor for unemployment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 92[1]: 59-62.

# HOOFDSTUK 7: ORGANISATIE VAN ZORG VOOR MENSEN MET MS

## 5 7.1 Inleiding

Het onvoorspelbaar beloop en wisselend karakter van de chronische, vaak progressieve, invaliderende ziekte Multiple sclerose (MS) stelt bijzondere eisen aan de organisatie van zorg. Ook het feit dat MS onder jonge mensen de meest voorkomende chronische ziekte is  
10 betekent dat het eigen eisen stelt aan de zorg. Mensen met multiple sclerose leven door het wisselende karakter en onvoorspelbare beloop vanaf het moment van hun eerste klachten in onzekerheid. De diagnose neemt deze onzekerheid niet weg.

MS kent daarnaast verschillende beloopvormen, die variëren in ernst en snelheid van het  
15 ziekteproces. De ziekte brengt fysieke, psychische en psychosociale klachten/symptomen/gevolgen met zich mee. Waar in het beginstadium van MS ziekteremmende medicatie deels de fysieke klachten kan onderdrukken of uitstellen, is er mogelijk wel sprake van psychische en psychosociale problemen. Daarom is de werkgroep van mening dat een multidisciplinair zorgnetwerk rond mensen met MS van groot belang is, om patiënten in staat  
20 te stellen hun leven met MS te optimaliseren.

In een optimaal zorgnetwerk voor MS dient ten minste sprake te zijn van :

- Behandeling van MS volgens de geldende richtlijnen
- Ondersteuning van de kwaliteit van leven
- Multidisciplinaire samenwerking
- 25 - Aandacht voor gezondheid en de bevordering daarvan in de volle breedte
- Behandeling van de gevolgen van MS
- Systematische aandacht voor psychische en psychosociale problemen
- Aandacht voor partners en kinderen
- Actieve betrokkenheid van patiënten in het opzetten en onderhouden van het  
30 zorgnetwerk

In dit hoofdstuk staat de volgende uitgangsvraag centraal: Hoe ziet een zorgnetwerk eruit waarbij de wensen van de mens met MS centraal staan?

Er is gezocht naar specifieke (Engels en Nederlandstalige) literatuur (periode 2000-2010) in  
35 de databases Medline/Pubmed en Psychlit op het gebied van organisatie van MS zorg. Deze search leverde 96 artikelen op (de volledige lijst met artikelen is opvraagbaar bij de uitgever). De abstracts van deze artikelen werden nader bestudeerd. Geen van de artikelen gaf een bruikbaar eenduidig -op evidence- gestoeld antwoord op de vraag hoe een optimaal zorgnetwerk voor mensen met multiple sclerose er uit ziet. De beschikbare literatuur is  
40 grotendeels exploratief, gebaseerd op deelvragen en theoretische modelvorming. Daarnaast zijn de studies in het algemeen van matige methodologische kwaliteit. Voor beantwoording van de vraag hoe optimale zorg voor patiënten met multiple sclerose georganiseerd zou moeten worden heeft de werkgroep zich derhalve gebaseerd op expert opinion, onderlinge meningsvorming in de (sub)werkgroep en enkele initiatieven die er al zijn in Nederland (zie  
45 bijlage I).

## 7.2 Zorgnetwerk

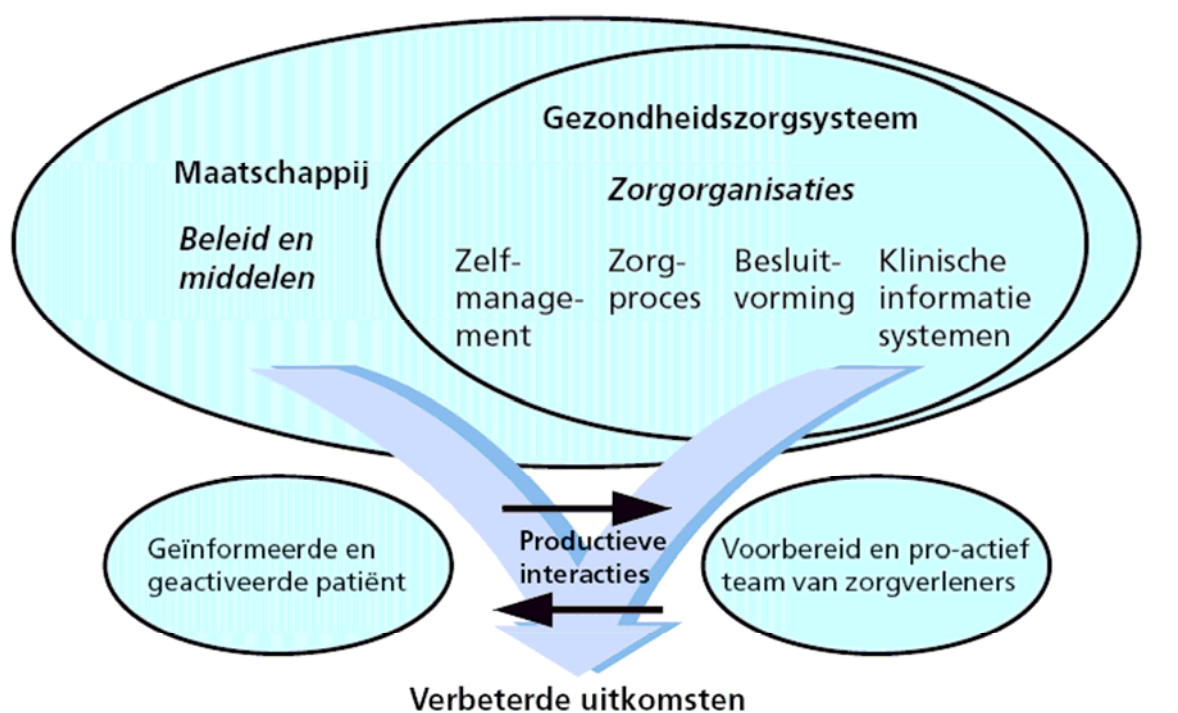
Netwerkzorg, is een vorm van zorg die, toegesneden op de behoefte van de patiënt, wordt verleend op basis van afspraken over samenwerking, afstemming en regie tussen alle  
5 zorgverleners, gedurende het gehele traject van diagnose, behandeling en (na)zorg (CBO 2006). In een zogenoemd netwerk zijn de ziekte of aandoening-gerelateerde activiteiten van de betrokken zorgverleners gezamenlijk gecoördineerd en hebben een structureel karakter. Het gaat voornamelijk om zorginhoudelijke afstemming en verwijsmogelijkheden (Donkers 2008). Beide aspecten zijn vastgelegd in afspraken, op deze manier wordt dubbel werk  
10 voorkomen en de waarschijnlijkheid dat alle essentiële zorg of diensten ergens in het netwerk aan de patiënt geleverd zijn vergroot. Tevens garandeert netwerkzorg dat alle patiënten toegang krijgen tot de door hen benodigde diensten (Provan 1995). Naast de gemeenschappelijk gedragen verantwoordelijkheid is bij netwerkzorg ook sprake van expliciete deelverantwoordelijkheden (CBO 2006). De betrokken disciplines zijn zelf  
15 verantwoordelijk voor de door hen geleverde zorg. Belangrijk bij netwerkzorg is dat het zeer patiëntgericht is. De zorg wordt afgestemd op de behoeftes van de patiënt. In een netwerk kijken zorgverleners naar de patiënt als geheel en schakelen zij hulp in van andere gespecialiseerde zorgverleners als zij niet aan de behoeften van de patiënt kunnen voldoen.

20 Naast het feit dat netwerkzorg in de literatuur als oplossing voor het integreren van de zorg wordt genoemd, wordt het ook genoemd als oplossing voor het verbeteren van de kwaliteit van de geleverde zorg. Voor zorgverleners is kwaliteitsverbetering eveneens één van de belangrijkste redenen om aan netwerkzorg te beginnen (Åhgren 2003). Zo probeert het ministerie van VWS om een aantal redenen netwerkzorg te stimuleren. Als eerste ziet het dit  
25 als een manier om in te spelen op de toenemende vraag naar zorg van met name chronisch zieken. Deze is de laatste jaren gestegen door het toenemende aantal patiënten, de toenemende complexiteit en de steeds hoger wordende wensen van de patiënt. Ten tweede denkt het ministerie dat door het toepassen van netwerkzorg de samenhang en de kwaliteit van de zorg verhoogd wordt (Klink 2008).

30 De WHO European Office for Integrated Health Care Services (Gröne 2001) is overtuigd van het nut van netwerkzorg en signaleert naast de bovengenoemde reden nog twee andere redenen waarom er meer gebruik gemaakt zou moeten worden van netwerkzorg. De WHO stelt als eerste dat patiënten steeds beter geïnformeerd zijn, meer zelfvertrouwen hebben,  
35 beter geëmancipeerd zijn, hun rechten beter kennen en betere zorg eisen. Om aan dit type patiënten tegemoet te komen moet meer gebruik worden gemaakt van netwerkzorg, zodat de toegang en de continuïteit van de zorg verbeterd worden. Ook stelt de WHO, naar aanleiding van het boek "Crossing the Quality Chasm" van het Institute of Medicine (2001), dat het niet langer mogelijk is om betere diensten te leveren alleen op basis van het  
40 verbeteren van vaardigheden, klinische procedures en technologie. Om een veilig, effectief, patiëntgericht, tijdig, efficiënt en gelijkwaardig zorgsysteem te creëren zal de integratie van de verschillende onderdelen (hetgeen de kern is van netwerkzorg) veel meer succes hebben. Oftewel door de integratie van de verschillende onderdelen van het zorgproces zijn zorgverleners en organisaties beter van elkaar op de hoogte welke zorg zij verlenen en  
45 kunnen ze dit op elkaar afstemmen (Baan 2003).

Netwerkgang betekent vanuit dit kader dat alle mogelijkheden voor beschikbaarheid en samenwerking van zorg in samenhang moeten worden benut. Hiermee wordt een onderscheid gemaakt met ketenzorg, waarbij een zekere mate van volgtijdelijkheid wordt verondersteld.

- 5 Een verbijzondering en een relatief goed gedocumenteerde uitwerking van netwerkgang is het Chronic Care Model (<http://www.improvingchroniccare.org>). Een Amerikaans model dat de essentiële elementen van een gezondheidszorgsysteem identificeert gericht op het aanbieden van kwalitatief hoogwaardige chronische zorg. De elementen in het model zijn gegroepeerd rondom een zestal thema's: de maatschappij, beleid en middelen, het gezondheidszorgsysteem, zelfmanagement, het zorgproces, besluitvorming en klinische informatiesystemen.
- 10



15 **Figuur 1: Chronic Care Model – Model voor geïntegreerde, chronische zorg (Vrijhoef 2008)**

Het model is gebaseerd op wetenschappelijke literatuur over de invloed van de organisatie op de kwaliteit van zorg voor chronisch zieken. Het model beschouwt het gezondheidszorgsysteem als onderdeel van de maatschappij. Het gezondheidszorgsysteem moet het leiderschap, de prikkels en de middelen hebben om praktijken te veranderen, zodat de behoeftes van de chronisch zieken vervuld kunnen worden. Dit ondersteunt de ontwikkeling van productieve interacties tussen de geïnformeerde, geactiveerde patiënt (en diens omgeving) en het voorbereide, proactieve team van zorgverleners. Het zijn de interacties tussen deze twee groepen die verzekeren dat diensten geleverd worden die de zorg verbeteren (Wagner 2002). De werkzaamheid van het model is onder andere bewezen voor diabetes en astma; voor COPD is het bewijsmateriaal nog beperkt (Adams 2007). Het Chronic Care Model gaat verder dan netwerkgang, doordat het naast de zorgorganisaties

20

25

ook de maatschappij bij het zorgproces betreft en het gebruik van klinische informatie-systemen vereist. Onder de maatschappij wordt verstaan dat zorgorganisaties samenwerkingsverbanden aangaan met overheidprogramma's, sportclubs, scholen en bedrijven.

### 5 7.3 Netwerkgorg voor patiënten met multiple sclerose

- Uit gesprekken met (vertegenwoordigers van) patiënten met MS komt naar voren dat cliënten ervaren dat de huidige zorg tussen organisaties onvoldoende is afgestemd. Er wordt veel ad hoc gewerkt en ook binnen een regio is vaak weinig afstemming en samenwerking.
- 10 De bestaande grenzen tussen zorgaanbieders vormen vaak het uitgangspunt, niet de vraag van de cliënt. Het gebruik van de consultatiefunctie op het gebied van MS blijft achter bij wat wenselijk wordt geacht. De belangrijkste redenen hiervoor lijken gebrek aan duidelijke consultatie infrastructuur. Deskundigheidsbevordering wordt gezien als een belangrijk
- 15 aandachtsgedebied. Inhoudelijk experts signaleren regelmatig onbekendheid bij professionals wanneer het gaat om recente ontwikkelingen en richtlijnen op het gebied van MS zorg. Daarnaast wordt geconcludeerd dat er weinig gegevens voorhanden zijn om inzicht te verkrijgen in de kwaliteit van verleende MS-zorg. Zorg wordt lang niet overal multidisciplinair verleend.
- 20 Netwerkgorg zou een bijdrage kunnen leveren aan het oplossen van een aantal manco's die de huidige zorg voor en rondom mensen met MS typeren. Een netwerk van zorg dat bijdraagt aan deskundige behandeling en begeleiding aan mensen met MS. Zorg, die bijdraagt aan het vergroten van de kennis en reduceren van onzekerheid van mensen met MS over hun eigen ziektebeeld, de gevolgen daarvan en de mogelijke behandelopties. Dit
- 25 alles met als doel dat de persoon met MS steeds weloverwogen zijn keuzes kan maken.

Een uitgewerkt model voor MS is niet voorhanden. Gegevens over de toepasbaarheid van het chronic care model voor mensen met MS is niet voorhanden. Culturele verschillen verhinderen dat buitenlandse (Amerikaanse) modellen voor "disease management" voor

30 multiple sclerose zonder meer toepasbaar is in Nederland. Desalniettemin is op basis van bovenstaande een aantal uitgangspunten te benoemen die voor het opzetten van een zorgnetwerk voor patiënten met MS van belang zijn.

### 35 7.4 Aanbevelingen

Onderstaand wordt een aantal uitgangspunten beschreven dat volgens experts van belang is bij het inrichten c.q. dan wel opzetten van (een) zorg(netwerk) voor patiënten met MS.

#### 40 7.4.1 Kwaliteit van leven

##### Aanbeveling

De zorg dienst gericht te zijn op behoud danwel vergroten van kwaliteit van leven.

45 MS is een chronische ziekte die, degene die het treft, raakt op alle terreinen van het leven (levenslang en levensbreed). De mens met MS is veelal geen patiënt, maar een persoon die

leeft met een chronische ziekte. Een optimaal zorgnetwerk voor mensen met MS dient hiermee rekening te houden. De functies van het netwerk zouden vooral in het teken moeten staan van verlenen van zorg gericht op kwaliteit van leven (onder andere behoud van maximale zelfstandigheid, maatschappelijke participatie en kwaliteit van leven in de eigen omgeving). Het zorgmodel dient zodanig ingericht te zijn dat de beleving van het chronisch ziek zijn en de kwaliteit van leven een belangrijke plek innemen (integratieve zorg). Juist vanuit het gegeven dat MS vaak een progressieve aandoening is, is het belangrijk om pro-actief te handelen en mensen met MS de mogelijkheid te bieden zelf aan te geven welke waarden voor hem of haar belangrijk zijn om de kwaliteit van leven optimaal te houden.

#### 7.4.2 Geïntegreerde multidisciplinaire zorg

##### Aanbeveling

De zorg dient multidisciplinair en geïntegreerd te worden aangeboden en niet uitsluitend gericht te zijn op medische aspecten.

Bij de diagnose, behandeling en zorg voor mensen met MS zijn diverse zorgverleners en een breed palet aan zorgorganisaties betrokken. Hoewel deze diversiteit voordelen biedt, doordat elke zorgverlener c.q. -organisatie zijn eigen specifieke deskundigheid inzet, zijn er ook nadelen als het gaat om de coördinatie van zorg (en daarmee de efficiëntie en effectiviteit van zorg). Om de nadelen van differentiatie weg te nemen en zo efficiëntere en effectievere zorg te leveren, zou de zorg multidisciplinair en meer geïntegreerd moeten worden (Wijngaarden 2006). Geïntegreerde zorg betekent nadrukkelijk dat hulpverleners niet naast elkaar werken, maar samen werken aan de meest optimale zorg voor de patiënt. Dit kan onder andere door het opzetten van netwerkzorg en zorgpaden. Voor specifieke problemen/gevolgen van MS dienen daarop afgestemde zorgpaden te worden ontwikkeld, zoals bijvoorbeeld een zorgpad neurogene blaasstoornissen of neurogene darmstoornissen.

##### Betrokken disciplines

Multiple Sclerose brengt naast neurologische schade een aantal gevolgen met zich mee die consultatie of verwijzing naar aanpalende disciplines noodzakelijk maken. Dientengevolge worden binnen de zorg aan mensen met MS, zoals we deze in deze richtlijn voorstaan, vele disciplines onderscheiden die met elkaar de zorg vormgeven. De betrokkenheid van deze disciplines wordt in hoge mate bepaald door de fase van de ziekte, de lokale organisatie en de zorgvraag van de persoon met MS, zodat niet gesproken kan worden over vaste kerndisciplines. De werkgroep heeft er niet voor gekozen de rol en deskundigheid van alle disciplines uit te werken, noch de nadere verwijsindicaties te definiëren, omdat hiervoor elders goede omschrijvingen voorhanden zijn. Zo is in de Richtlijn Parkinson (2010, Deel IV Transmurale netwerkbeschrijving, vanaf pagina 149) een adequate omschrijving opgenomen die in veel gevallen toepasbaar is voor mensen met MS.

De neuroloog is vaak de hoofdbehandelaar. De neuroloog is verantwoordelijk voor het stellen van de diagnose en het inzetten van een eventuele behandeling. De neuroloog baseert zich voor wat betreft de in te stellen behandeling uiteraard in eerste instantie op

diens eigen expertise en de individuele situatie en hulpvragen van de persoon met MS, maar neemt daarbij ook de bevindingen van eventuele andere professionals mee.

5 De huisarts is van oudsher een professional die dicht bij de patiënt staat en deze in al zijn hoedanigheden kent en heeft meegemaakt. In sommige situaties zal de huisarts de hoofdbehandelaar en de coördinator kunnen zijn. Het kan echter ook aanbevolen worden deze rol door een casemanager te laten overnemen die in nauw contact met de huisarts de coördinerende taken over neemt. De huisarts blijft een belangrijke rol spelen in de algehele gezondheidszorg, ook voor mensen met MS. Niet alles wat iemand met MS ervaart heeft  
10 uiteindelijk ook met de MS te maken. Een objectieve blik blijft onontbeerlijk om overige gezondheidsproblemen tijdig op te sporen en eventueel te behandelen.

15 De MS verpleegkundige speelt een belangrijke rol in de care-aspecten van het optimale zorgmodel. De MS verpleegkundige is niet in alle ziekenhuizen beschikbaar, maar als dit wel het geval is speelt deze een belangrijke coördinerende rol. De MS verpleegkundige besteedt aan zowel fysieke, psychische als psycho-sociale aspecten van MS. De MS verpleegkundige biedt voor de persoon met MS op een laagdrempelige wijze toegang tot de gezondheidszorg. Hij of zij biedt uitleg en informatie en reikt keuzemogelijkheden aan om ervaren gezondheidsproblemen aan te pakken.

20 Op basis van de kennis van de sociale kaart waarover de MS verpleegkundige beschikt kan de persoon met MS gemakkelijk verwezen worden en eventueel geholpen worden zijn hulpvraag goed te formuleren.

25 De maatschappelijk werker ondersteunt de patiënt en zijn naasten (o.a. partner, kinderen, ouders) bij het leren omgaan met de ziekte en bij alle aspecten van het leven waarop MS invloed heeft. De maatschappelijk werker zoekt, met inachtneming van belemmerende factoren, met de patiënt en zijn omgeving vooral de mogelijkheden die er met de ziekte nog steeds zijn. Problemen of dilemma's met betrekking tot bijvoorbeeld opleiding, werk, daginvulling, financiën, relaties, opvoeding, zingeving en wonen kunnen besproken worden.  
30 In alle fasen van de ziekte kan het psychosociale evenwicht verstoord raken. De balans tussen draagkracht en draaglast dient dan hersteld te worden. Coping strategieën worden aangereikt en zo mogelijk aangepast. De maatschappelijk werker heeft aandacht voor de patiënt, de partner en eventuele kinderen. Bij jonge mensen met MS kan hij contact hebben met de ouders. De maatschappelijk werker dient de mogelijkheid te hebben om op  
35 huisbezoek te gaan als bezoek aan de maatschappelijk werker niet mogelijk is of bij knelpunten in de thuissituatie.

40 Het revalidatieteam moet ingeschakeld worden als de persoon met MS problemen ervaart met het functioneren. Het kan daarbij onder andere gaan om problemen met betrekking tot mobiliteit, zelfzorg, hobbies, werk en sociale relaties. Na de intake zal de revalidatiearts met de persoon met MS een behandelplan maken dat gericht is op het verbeteren van het functioneren. Afhankelijk van de problematiek worden daarbij één of meerdere therapeutische disciplines ingeschakeld. De specifieke situatie van de persoon bepaald of de behandeling plaats vindt in de 1ste lijn of poliklinisch door het multidisciplinaire  
45 revalidatieteam van een ziekenhuis of revalidatiecentrum. Klinische revalidatie in een



revalidatiecentrum behoort ook tot de mogelijkheden, maar is slechts zelden geïndiceerd door de goede poliklinische mogelijkheden in Nederland.

5 Specialist ouderengeneeskunde: Er zijn mensen met MS met een zo grote zorgbehoefte dat een woonvorm of verpleeghuis noodzakelijk wordt. Deze groep heeft specifieke zorgbehoeften die naar de mening van de werkgroep onvoldoende onderkend worden. Voor deze specifieke groep mensen met MS dient in een zorgmodel aandacht te zijn voor aspecten van end-of-life-care en/of palliatieve zorg. De voorkeur gaat uit naar zorg voor mensen met MS in gespecialiseerde verpleeghuizen met de mogelijkheid van dagbe-

10 handeling en respijtzorg.

Bij complexe zorg voor thuiswonende mensen met gevorderde MS door bijkomende problematiek (los van de MS, zoals decubitus of ander complicaties door immobiliteit, persoonlijkheidsproblematiek ed) is consultatie van een specialist ouderengeneeskunde mogelijk, om verpleeghuisopname zo lang mogelijk uit te stellen.

15

Het optreden van bovenstaande problemen, klachten en/of gevolgen kan consultatie of verwijzing van/naar de volgende disciplines vereisen (in alfabetische volgorde):

Arbeidsgeneeskunde onder meer voor werk en dagbesteding.

20 Dietiek in het kader van onder meer relatieve ondervoeding, overgewicht en/of obesitas.

Complementaire en alternatieve zorg.

25 Ergotherapie als in het functioneren van de persoon met MS beperkingen aanwezig zijn of dreigen te ontstaan. Het functioneren kan belemmerd worden door vermoeidheid, verminderde cognitie, problemen bij houding en positionering bij staan en lopen, transfers, zitten en liggen, beperkte handfunctie en communicatie (schrijven), etc. Deze problemen kunnen zich voordoen bij het uitvoeren van activiteiten of het participeren op het gebied van zelfverzorging, wonen, arbeid/opleiding en ontspanning.

30

Farmacie/apotheker voor advies over en coördinatie van het gebruik van medicijnen.

35 Fysiotherapie voor onder meer spasticiteit en mogelijke contracturen, problemen in conditie, mobiliteit, kracht, uithoudingsvermogen en bij vermoeidheid.

Geestelijke verzorging voor vragen over zingeving en ondersteuning op spiritueel vlak.

Logopedie voor mogelijke slikproblemen en problemen met communiceren.

40 (Neuro)psychologie voor problemen bij verwerking en acceptatie, depressie, cognitieve problemen, angststoornissen en persoonlijkheidsveranderingen.

Oogheelkunde voor visusproblemen.

Psychiatrie in overleg met de psycholoog inzetbaar voor met name depressie, cognitieve problemen, angststoornissen en persoonlijkheidsveranderingen.

Sexuologie in het kader van problemen met betrekking tot seksualiteit en intimiteit.

5

Urologie voor met name blaasproblemen en mictie stoornissen.

MDL-arts voor darmstoornissen en fecale incontinentie.

### 10 **7.4.3 Eigen regie**

#### **Aanbeveling**

15

Mensen met MS dienen ten allen tijde de mogelijkheden geboden te worden om zodanige ondersteuning te krijgen dat zij zo goed mogelijk in staat zijn zelf de regie over hun leven met MS te voeren.

20

Hoogstaande zorg voor de mens met MS dient gericht te zijn op individuele hulpvragen van de patiënt en diens naasten. Uitgangspunt is dat de persoon met MS zo veel mogelijk de regie houdt en zelf beslissingen neemt. Hiertoe dienen ondersteunende materialen/ methodieken ontwikkeld te worden. Patiënten bepalen zelf welke zorgverlener zij op welk moment consulteren. Om deze eigen regie goed te kunnen voeren, dienen zij wel wegwijs gemaakt te worden in het zorgnetwerk in de eigen regio. Een (pro)actieve, participerende en lerende attitude van de cliënt vergt desalniettemin een hoge mate van cognitief functioneren. De cognitieve problemen die veel mensen met MS ervaren, kunnen het voeren van eigen regie korter of langer durend belemmeren. De werkgroep acht het daarom van belang dat zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose MS in kaart wordt gebracht hoe het voeren van eigen regie het beste kan worden opgepakt dan wel ondersteund door middel van voorlichting en/of vaardigheidstraining. Tijdig dient gesignaleerd te worden wanneer vermoeidheid en cognitieve en/of emotionele problemen het voeren van eigen regie

25

30

35

### **7.4.4 Coördinatie van zorg**

#### **Aanbeveling**

40

Coördinatie van zorg is ondersteunend aan het voeren van de eigen regie en gericht op behoud dan wel vergroten van de kwaliteit van leven.

45

In een zorgnetwerk dient aandacht te zijn voor het coördineren van de zorg rondom een patient. Casemanagement kan hierin een rol spelen. Casemanagement is een dynamische en systematische op samenwerking gebaseerde aanpak, waarbinnen de multidisciplinaire zorgverlening georganiseerd en gecoördineerd wordt voor een bepaalde patiëntenpopulatie.

Beoordeling, planning, uitvoering, evaluatie en communicatie over en weer zijn de vijf peilers. De casemanager brengt de zorgbehoeften voor de individuele patiënt in kaart en streeft ernaar de juiste zorg, op het juiste moment te voorzien aan de juiste patiënt. Dit heeft als doel zorgoverlapping en zorgfragmentatie te beperken, waardoor de zorgkwaliteit verbetert en de zorguitkomsten kosten- effectief zijn (Center 2003, Costello 2005).  
Daarnaast verleent de casemanager ondersteuning aan andere hulpverleners, op structureel en individueel niveau. Individueel door het verlenen van consultatie in verband met de directe patiëntenzorg en structureel door het opstellen van richtlijnen en protocollen (Grypdonck 2002, Hanson 2009). Het integratieve karakter van de functie casemanager wordt hierdoor bevestigd (Steeman 2010).  
Een casemanager gidst de patiënt door de doolhof van de gezondheidszorg. Daartoe beschikt hij/zij over een toegankelijk netwerk van verscheidene hulpverleners. Hij/zij heeft kennis van het totale zorgaanbod, zowel multidisciplinair als transmuraal. Het is niet de bedoeling dat een casemanager de kennis en de vaardigheden van alle betrokken disciplines bezit. Hij/zij is zelfreflectief en weet wanneer de patiënt door te verwijzen (Oeseburg 2005).  
Een casemanager integreert cure en care aspecten, omwille van de multidisciplinaire diversiteit waarmee de patiënt geconfronteerd wordt. Dit vereist kennis over het ziektebeeld (cure) en de gevolgen van de aandoening (care) ter preventie van complicaties (Oeseburg 2005). Door de integratie van cure en care aspecten hangt casemanagement nauw samen met disease management (Costello 2005, Wynia 2002). Diseasemanagement betreft een programmatische en systematische aanpak, waarbij managementinstrumenten gebruikt worden om de kwaliteit en doelmatigheid van zorg te bevorderen. Het behandelt specifieke ziekten en gezondheidsproblemen en beslaat het gehele behandelcontinuüm (Spreeuwenberg 2005).  
Er zijn verschillende soorten modellen van casemanagement ontwikkeld. Al deze modellen hebben een andere plaats in het continuüm, gaande van indirecte tot directe zorgverlening (Steeman 2010, Wynia 2006).

#### 30 **7.4.5 Aandacht voor naasten en mantelzorg(ers)**

##### **Aanbeveling**

De netwerkzorg dient zich ook uit te strekken tot de naasten en mantelzorgers.

35 Belangrijk bij het ontwikkelen van zorgnetwerken is het uitgangspunt dat de mens met MS en zijn wensen centraal moet staan. Tevens is het belangrijk zijn omgeving bij de zorg te betrekken. De werkgroep pleit voor expliciete aandacht voor eventuele gezinsleden van mensen met MS. Een partner met MS vergt veel van de gezonde partner en eventuele kinderen. Overbelasting van naasten en mantelzorgers wordt vaak onderschat en/of niet  
40 ontdekt. Een bruikbaar instrument om dit in kaart te brengen is de Caregiver Strain Index (<http://www.expertisecentrummantelzorg.nl/eiz/docs/word/download%20Caregiver%20Strain%20Index.doc>). Initiatieven tot het organiseren van lotgenotencontact dienen gestimuleerd te worden. Daarnaast behoeven de kinderen van mensen met MS specifieke aandacht. Deze kinderen verrichten vaak al op jonge leeftijd mantelzorgtaken, die hen belasten. Ook  
45 hier kan lotgenotencontact (bijvoorbeeld in de vorm van 'Kinderkampen') als interventie

aangeboden worden aan kinderen die een verhoogd risico lopen in hun mantelzorgrol vast te lopen.

#### 7.4.6 Deskundigheidsbevordering

5

##### Aanbeveling

Algemene kwaliteitsindicatoren dienen verbijzonderd te worden voor MS. Voor het inrichten van een zorgnetwerk zijn kwaliteitscriteria op basis van ervaringsdeskundigheid vanuit patiëntenperspectief richtinggevend.

10

Er wordt geconcludeerd dat er op dit moment onvoldoende inzicht in en toezicht op de kwaliteit van MS zorg in Nederland is. Kwaliteitsindicatoren zouden een bijdrage kunnen leveren aan het transparanter maken van de kwaliteit van MS zorg. Een zorgnetwerk kan niet zonder actieve betrokkenheid van mensen met MS worden opgezet.

15

#### 7.5. Randvoorwaarden

Uitgangspunt bij netwerkzorg is het faciliteren van coördinatie en continuïteit van MS zorg in de regio en het scheppen van randvoorwaarden voor samenwerking tussen zorgaanbieders.

20

Uitgangspunten hierbij zijn de keuzevrijheid van de cliënt en de professionaliteit van de zorgverlener. De praktische invulling van de functies laat echter een hoge mate van verscheidenheid zien. Op basis hiervan onderkent de werkgroep een aantal randvoorwaarden voor netwerkvorming.

25

##### Aansluiting bij de regionale situatie

Regionale inbedding en aansluiting bij de aldaar aanwezige mogelijkheden is van groot belang. Regio's verschillen sterk in historie, demografie, verzorgingsgebied en samenstelling/verhouding tussen zorgaanbieders. Hoe meer de op te zetten netwerken aansluiten bij de specifieke situatie in een regio, des te beter zal de samenwerking tussen zorgverleners verlopen. Het uitgangspunt hierbij dient te zijn: dichtbij als het kan, verder weg als het beter is.

30

##### Bestuurlijk draagvlak

Betrokkenheid van de aan het netwerk deelnemende zorgorganisaties, inclusief een afvaardiging van (regionale) patiënten is een cruciale voorwaarde. Betrokkenheid kan bijvoorbeeld tot uiting komen in een stuurgroep en/of direct in de concrete uitvoering van de initiatieven (bijvoorbeeld het faciliteren van deelname van managers en professionals in werkgroepen). Belangrijk is overeenstemming tussen de deelnemende partijen. Een netwerkcoördinator kan een belangrijke rol vervullen bij het initiëren, organiseren en coördineren van nieuwe samenwerkingsvormen of netwerken. Daarnaast kan de coördinator verantwoordelijk zijn voor het verbinden van netwerkpartners en het communiceren van initiatieven binnen en buiten het netwerk.

40

### Belang van proces

De verwachting is dat een 'onesize-fits-all'-methode voor het implementeren van zorgnetwerken niet zullen werken. Bij de implementatie dient rekening te worden gehouden met de regionale context en de specifieke behoeften van de betrokkenen. Netwerkgang 5 betekent het structureel en duurzaam samenbrengen van professionals, managers en bestuurders om samenwerking te bevorderen. Het doel is een omschakeling van eigen organisatiebelang naar een gezamenlijk belang om de cliënt optimale kwaliteit van MS zorg te kunnen bieden. Dit kan worden gefaciliteerd door het maken van samenwerkings- 10 afspraken, het opstellen van convenanten of het bouwen en managen van zorgnetwerken. Een speciaal hiervoor aangestelde netwerkcoördinator kan hierbij een belangrijke rol vervullen.

### **Literatuur (wordt nog aangevuld)**

- 15 1. Oeseburg B, Jansen D, De KJ, Oeseburg B, Jansen D, De Keyser J. Reducing discrepancies between MS patients' needs and use of healthcare services by applying a transmural care model. *Journal of Neuroscience Nursing* 36[4], 214-219. 0888-0395 20-8-0230.
2. Jansen DE, Krol B, Groothoff JW, Post D, Jansen D, Krol B, et al. Evaluation of a transmural care model for multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroscience Nursing* 38[5], 384-389. 0888-0395 2006.
- 20 3. Gisela Gobelt
4. Onderzoek case management
5. CBO, 2006 netwerk ketenzorg
6. Center, 2003; Costello, et al., 2005
- 25 7. Grypdonck, Schuurmans, & Gamel, 2002; Hamric, spross, & Hanson, 2009.
8. Steeman, 2010.
9. Oeseburg en Wynia, 2005.
10. Costello, et al., 2005; Wynia, 2002
11. Spreeuwenberg, 2005
- 30 12. Steeman, 2010; Wynia et al. , 2006
13. Donkers, Bras, Dingenen, 2008
14. Provan, Milward, 1995
15. Åhgren, B., Pol, M. Chain of care development in Sweden: results of a national study.. *International Journal of Integrated Care* Oct 7 2003;3:e01.
- 35 16. Klink, 2008.
17. Gröne, Garcia-Barbero, 2001
18. "Crossing the Quality Chasm" van het Institute of Medicine (2001)
19. Baan, Hutten, Rijken, 2003
20. Wagner, 2002
- 40 21. Adams et al., 2007.

## BIJLAGE 1: KNELPUNTENANALYSE

<i>Onderwerp</i>	<b>Diagnostiek</b>
<i>Conclusies</i>	<p><b>Rol van de huisarts</b></p> <p>Eerdere herkenning door huisarts</p> <p>Tijdens opleiding / bijscholing: meer kennis over signalen van MS</p> <p><b>T.a.v. ziektebeloop</b></p> <p>Beloopsvorm wordt vastgesteld door neuroloog. Er is onduidelijkheid over:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Omgang met veranderingen in het ziekte proces (secundair progressief).</li> <li>• Beloopsvormen en terminologie voor patiënten: geeft onzekerheid / stress → betere voorlichting is wenselijk.</li> <li>• Expertise t.a.v. behandeling van de groep MS patiënten die veel verder in het beloop van de aandoening zitten (zie “behandeling”).</li> <li>• Beleid in beloopsvorm voornamelijk bij randgevallen (bijv. nog relapsing / remitting MS of primair / secundair progressief) (zie “behandeling”).</li> </ul>

5

<i>Onderwerp</i>	<b>Behandeling van ziektebeloop</b>
<i>Conclusies</i>	<p>Er is geen consensus over medicamenteuze therapie opties. Wisselend gebruik van (kostbare) immunomodulerende therapie (interferonen, copaxone, natalizumab, mitoxantrone, intraveneus immunoglobulinen).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effect op voorkomen van mate van handicap bij MS onduidelijk.</li> <li>• Geen duidelijke indicatiestelling (onderscheid aanvang- en vervolgbehandeling)</li> <li>• Expertise t.a.v. behandeling van de groep MS patiënten die veel verder in het beloop van de aandoening zitten.</li> <li>• Beleid in beloopsvorm voornamelijk bij randgevallen (bijv. nog relapsing / remitting MS of primair / secundair progressief).</li> </ul> <p>Kuur voor schub, wanneer en wat?</p> <p>Second opinion voor medicatie keuze?</p> <p>Behandelaar alert zijn op therapietrouw? Reguliere en alternatieve behandeling.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandelaars kijken alleen in “hun eigen hokje”. Zijn er nog andere behandelmethodes, aanpassingen mogelijk in andere disciplines?</li> </ul>

<i>Onderwerp</i>	<b>Symptomen en behandeling</b>
<i>Conclusies</i>	<p><b>Pijn</b></p> <p><b>Spasmen</b></p> <p><b>Conditie</b> Er is onduidelijkheid over hoe conditieproblemen op een goede manier signaleren (welke vragenlijst, wie verwijst naar wie); welke therapie/interventies nodig (dan wel effectief) zijn; en door welke disciplines (ET, FT, psychologie, patiëntenvereniging, etc.).</p> <p><b>Vermoeidheid</b> Vermoeidheid moeilijk objectief vast te stellen. Wenselijk om definitie van vermoeidheid op te stellen. Hierbij onderscheid maken tussen mentale en fysieke vermoeidheid. Uitsluiten fysieke factoren (depressie, spasme, slaap problemen, medicatie, etc.) Evidence m.b.t. het behandelen van vermoeidheid? Fase 1: hulpvraag, analyse arts, medicatie, verwijzen andere disciplines Fase 2: behandelen/leren omgaan met vermoeidheid Fase 3: participatie met vermoeidheid (zie ook “arbeid”)</p> <p><b>Cognitieve stoornissen</b> Veelvoorkomende en invaliderende klacht, kan beangstigend zijn (gezin, werk), kan al in vroeg stadium optreden.</p> <p><u>Bij patiënten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Te weinig onderkenning van de cognitieve problematiek.</li> <li>• Er is behoefte aan behandeling, maar te weinig doorverwezen.</li> </ul> <p><u>Bij professionals:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Te weinig aandacht voor cognitieve beperkingen/klachten/stoornissen bij MS professionals.</li> <li>• Te weinig kennis van en aandacht voor de behandelmogelijkheden.</li> <li>• Diagnostiek en behandeling verhelderend en stressreducerend voor patiënt en omgeving (behoud van kwaliteit van leven (o.a. werk)).</li> <li>• Geen consensus over screeningsinstrument voor cognitieve klachten en stoornissen.</li> <li>• Locatieafhankelijke capaciteit voor zowel (protocollaire) diagnostiek als behandeling.</li> </ul> <p>Mictie/defaecatie problemen, slaapstoornissen en respiratoire klachten Consequenties hiervan serieus nemen, waarschuwen (voorlichting), voorkomen dat patiënt in sociaal isolement belandt, adequaat doorverwijzen.</p> <p><b>Sexualiteit</b> Er is weinig aandacht voor seksuele problematiek. MS-verpleegkundige en neuroloog stemmen op dit terrein niet goed af. Taboeonderwerp. Sprake van onterecht stigma dat je als MS patiënt geen volwaardige levenspartner bent. Behoeft dat er naar geïnformeerd wordt en bij voorkeur een brochure over sexualiteit.</p>

<i>Onderwerp</i>	<b>Psychosociale problematiek</b>
<i>Conclusies</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderdiagnostiek van psychische en psychosociale problemen (depressie?). Diagnoses gemist. Weinig aandacht aan dergelijke problemen, professionals zien het niet als hun taak.</li> <li>• Capaciteitsprobleem: noodzaak doorverwijzing niet altijd gerealiseerd door afwezigheid voldoende zorgverleners.</li> <li>• Behandeling psychosociale problematiek schiet te kort. Te weinig expertise. Wel doorverwijzing naar algemene professionals maar niet per se experts op het gebied van MS.</li> <li>• Informatiebijeenkomsten voor groep patiënten gegeven door professionals (neuroloog, maatschappelijk, MS-verpleegkundige, psycholoog) als zeer waardevol ervaren.</li> <li>• Behoeftte aan checklist waarbij verschillende psychosociale factoren in kaart worden gebracht, besproken met MS-verpleegkundige, eventueel verwijzing naar andere professionals.</li> <li>• Niet in elke regio zijn alle ziekenhuizen op de hoogte over verwijsmogelijkheden in de regio.</li> <li>• Weinig aandacht voor veranderingen in persoonlijkheid of gedrag, ondanks invloed op relatie tussen patiënt en zijn/haar gezin, collega's etc.</li> </ul>

<i>Onderwerp</i>	<b>Zorg(netwerk)</b>
<i>Conclusies</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Professionals vrijwel zonder uitzondering gericht op somatische aspecten</li> <li>• Care komt te weinig aan bod, terwijl care de kwaliteit van leven een meerwaarde kan geven.</li> <li>• Kijk naar het individu, wie is de mens achter de patiënt. Luister naar individu/patiënt.</li> <li>• Onvoldoende afstemming zorg tussen zorgverleners en patiënt en tussen zorgverleners onderling (onduidelijkheid verantwoordelijkheden en geen coördinatie).</li> <li>• Diversiteit aan voorlichting/informatievoorziening: wens voor sociale kaart in de regio. Kenniscentrum. Voorlichting en behandeling aangepast aan fase van de ziekte.</li> <li>• Goede dossierkennis (bijhouden) noodzakelijk.</li> <li>• Second opinion mogelijk in elke fase behandeling. Overstappen naar andere neuroloog bij geen goede relatie behoort tot mogelijkheden.</li> <li>• Wens case manager en betere psychosociale begeleiding.</li> <li>• Wens vertrouwensbasis patiënt en hoofdbehandelaar/casemanager met bv MS verpleegkundige als casemanager /zorgconsulent.</li> <li>• Adequaate en snel realiseren voorzieningen, hulpmiddelen en zorg (transmuraal)</li> <li>• Grote groep MS-ers weet nog niet wat MS in hun leven doet en hoe MS in hun leven past.</li> <li>• Noodzaak psychische begeleiding: Acceptatie van MS in leven patiënt (zie "psychosociale klachten").</li> <li>• Knelpunt: jongeren in een verpleeghuis</li> </ul>



<i>Onderwerp</i>	<b>Revalidatie</b>
<i>Conclusies</i>	<p>Onduidelijkheid over standpunt m.b.t. revalidatie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wanneer verwijzing naar revalidatie arts?</li> <li>• Indicatiestellingen?</li> <li>• Evidence based c.q. best practice m.b.t. revalidatie? (incl. oefentherapie, ergotherapie, logopedie enz.).</li> <li>• Wens om te komen tot stappenplan m.b.t. behandeling spasticiteit.</li> </ul>

<i>Onderwerp</i>	<b>Arbeid</b>
<i>Conclusies</i>	<p>Onduidelijkheid over arbeidsmogelijkheden in relatie tot mate van klachten (bijv. vermoeidheid), lichamelijke handicap en cognitieve beperkingen. In de praktijk leidt dit regelmatig tot conflicten tussen patiënten en UWV.</p> <p><b>Begeleiding werk en MS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Betere overleglijnen tussen werkgever &lt;-&gt; bedrijfsarts &lt;-&gt; UWV</li> <li>• Snellere verwijzing naar bedrijfsarts na diagnose wenselijk, ook zonder verzuim.</li> <li>• Verbetering van het beeld van werknemer met MS bij werkgevers.</li> <li>• Bedrijfsarts moet onafhankelijk zijn en niet belang werkgever voorop stellen.</li> <li>• Bekendheid over aanpassingsmogelijkheden verbeteren bij werkgevers</li> <li>• Mogelijkheden voor flexibele werktijden.</li> <li>• Mogelijkheden voor voorzieningen, bv aangepast toilet, rustplek.</li> <li>• Goed overleg tussen betrokkenen over mogelijke werkzaamheden.</li> <li>• Onvoldoende (deskundige) begeleiding bij re-integratie in en aanpassing van arbeid en functioneren en participeren.</li> <li>• Motivatie patiënt: keuzes maken op basis waarvan (ook studiekeuze bij jongere patiënten).</li> </ul> <p><b>Knelpunten (beoordeling) belastbaarheid:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wisselend beloop bemoeilijkt beoordeling.</li> <li>• Theoretische mogelijkheden UWV versus praktische mogelijkheden bij de werkgever botsen met elkaar.</li> <li>• Individuele beoordelingen door verzekeringsarts: soms te sterk beperkt en soms te weinig beperkt. Eventueel (beoordeling) belastbaarheidonderzoek door revalidatie arts.</li> <li>• Onbekendheid van de patiënten (maar ook curatieve zorgverleners) over sociale wetgeving, waardoor vaak onbegrip.</li> <li>• Bij 80-100% arbeidsongeschiktheid zou patiënt recht moeten houden op re-integratie mogelijkheden/ondersteuning. Dit gebeurt nagenoeg niet. Vooral voor jongeren belangrijk.</li> </ul>

<i>Onderwerp</i>	<b>patiënt en zijn/haar omgeving</b>
<i>Conclusies</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onvoldoende aandacht voor sociale context van patiënt (omgeving, gezin).</li> <li>• Follow-up: Aandacht voor mens achter de MS-patiënt: Neuroloog/MS verpleegkundige/consulente proberen oog houden op thuissituatie</li> <li>• Indien nodig andere hulp aanbieden. Sociale invloeden hebben weerslag op patiënt</li> <li>• Patiënt onttrokken (afgehaakt) aan behandeling gaat onnodig achteruit: belangrijke functie voor huisarts.</li> <li>• Rekening houden met wens patiënt: hun lijf, hun leven. Medicijnen verbeteren niet per definitie de kwaliteit van leven.</li> <li>• Bewustwording bij patiënt nodig: Je bent meer dan een MS-er. Niet in slachtoffer rol, je verandert niet opeens na diagnose.</li> </ul>

**Aandachtspunten bij de ontwikkeling van de MS richtlijn genoemd bij Open space bijeenkomst:**

- 5
- *Multidisciplinaire* richtlijn noodzakelijk (samenwerking!)
  - Compact en praktisch houden:
  - Richtlijn/protocollen geschikt voor geïndividualiseerde behandeling
  - Richtlijn ook toespitsen op de minder in MS getrainde neurologen
  - Wens voor patiëntenversie van de richtlijn (zie bijv. Parkinson)

10

## BIJLAGE 2: VOORBEELDEN VAN MULTIDISCIPLINAIRE INITIATIEVEN (NIET VOLLEDIG)

Zie ook [www.msweb.nl/zorgkaartmsnederland](http://www.msweb.nl/zorgkaartmsnederland)

<b>Locatie</b>	<b>Organisatie</b>	<b>Vorm</b>	<b>Kernspelers</b>	<b>Focus</b>	<b>Specialisatie</b>	<b>Speerpunten</b>	<b>Patiënten N</b>
Amsterdam	VUMC		Neuroloog, MS verpleegkundige, revalidatiearts, ergotherapeut, fysiotherapeut, maatschappelijk werk, medisch psycholoog.	Onderzoek Behandeling	Kennisontwikkeling en verspreiding ism Hoorn		
Breda	Amphia ZH	MS centrum	MS neurologen Verpleegkundig Specialist MS MS verpleegkundigen research verpleegkundige Revalidatie arts Uroloog Continentie verpleegkundigen Oogarts  Kernteam MS Revalidatie centrum Neuropsycholoog  Zo nodig: Oncoloog/internist, Gynaecoloog, 1e lijns NAH fysionet, specialist ouderen geneeskunde	Behandeling met Multidisciplinaire samenwerking	Blaas zorgpad met MS dagboek online. MS informatie/ groepsprogramma in samenwerking mer Revant Breda	Diagnostiek behandeling begeleiding informatie	1000
Den Bosch	JBZ	MS centrum	MS Neuroloog MS verpleegkundige Uroloog Incontinentie verpleegkundige Fysiotherapeut Oogarts Revalidatiearts Revalidatieverpleegkundige Neuropsycholoog Research verpleegkundige  Zo nodig: Internist, Gynaecoloog,	Behandeling Samenwerking revalidatiecentrum		Gezamenlijk Medisch Cosult Onderzoek Behandeling	570

<b>Locatie</b>	<b>Organisatie</b>	<b>Vorm</b>	<b>Kernspelers</b>	<b>Focus</b>	<b>Specialisatie</b>	<b>Speerpunten</b>	<b>Patiënten N</b>
			Maatschappelijk werker, Ergotherapeut, Logopedie, Sexuoloog				
Groningen	UMCG + Martini	MS centrum	Neuroloog Revalidatie arts MS verpleegkundige Maatschappelijk werk	Onderzoek Behandeling	Neurodegeneratie en cognitie bij pp		600 + 350
Hoorn	WestFries Gasthuis		Neuroloog				
Enschede	Ketenzorg Twente Convenant			Behandeling	Samenwerking met revalidatiecentrum Roessingh		
Leeuwarden	MCL	MS centrum	Neuroloog Revalidatie arts MS verpleegkundige	Behandeling		One-stop- shopping  Samenwerking met huisartsen	400
Nieuwegein	Antonius						
Zandvoort	Nieuw Unicum  Instelling voor lichamelijk gehandicapte n	MS centrum	Multidisciplinair	Behandeling en verblijf MS & NAH	Verpleegproblemen Kortdurende opnames Poliklinische zorg	MS-op-afstand Digitaal consult	
Nijmegen	UMCN (Univers. centrum chronisch ziek)	Ms centrum	Neuroloog Revalidatie arts MS verpleegkundige	Onderzoek Behandeling			
Rotterdam	Erasmus MC			Onderzoek Behandeling	Genetica Kinderen		
Sittard	Orbis Medisch Centrum	Academisch MS centrum i.s.m. Universiteit Maastricht en Academisch	MS neurologen MS verpleegkundige/ nurse practitioner Revalidatiearts (neuro) psycholoog	Onderzoek Behandeling met multidisciplinaire samenwerking	Multidisciplinaire screening	Vitamine D Cognitie Vermoeidheid	1000

<b>Locatie</b>	<b>Organisatie</b>	<b>Vorm</b>	<b>Kernspelers</b>	<b>Focus</b>	<b>Specialisatie</b>	<b>Speerpunten</b>	<b>Patiënten N</b>
		Ziekenhuis Maastricht	Fysiotherapeut Ergotherapeut Maatschappelijk werk Logopedie Oogarts  Zonodig: uroloog				
Tilburg	St. Elisabeth ziekenhuis samen met Tweesteden ziekenhuis		MS neurologen MS verpleegkundigen Physician assistent Revalidatie arts fysiotherapie Medisch psychologen Neuropsychologen  Zo nodig: Oogarts, Uroloog, Internist, Gynaecoloog	Onderzoek Behandeling	Samenwerking met revalidatie centrum Leijpark Psy to be Rotterdam en UvT	Cognitie: diagnostiek en behandeling Angst en andere psychosociale aspecten Patiëntenparticipatie	550
Den Haag	Transmuraal						
Gouda	Transmuraal netwerk Gouda		Multidisciplinair + patiëntenorganisatie	Behandeling			

