



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Multiple Sclerose (MS)

Inhoudsopgave

Multiple Sclerose (MS)	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Multiple Sclerose (MS)	5
Ziektemodulerende behandeling van MS	7
Radiologically Isolated Syndrome	8
Behandeling van patiënten met een eerste relapse MS	11
Start ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS	12
Ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS en behandelindicatie	37
Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij eerste relapse MS	49
Behandelstrategie voor bijwerkingen en veiligheidsaspecten bij eerste relapse MS	50
Langetermijn behandeling bij eerste relapse MS	52
Behandeling van patiënten met relapsing remitting MS	54
Start ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS	55
Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie	120
Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij relapsing remitting MS	191
Behandelstrategie voor bijwerkingen en veiligheidsaspecten bij relapsing remitting MS	197
Langetermijn behandeling bij relapsing remitting MS	201
Behandeling van patiënten met secundair progressieve MS	206
Start ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS	207
Ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS en behandelindicatie	229
Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij secundair progressieve MS	237
Behandelstrategie voor bijwerkingen en veiligheidsaspecten bij secundair progressieve MS	239
Langetermijn behandeling bij secundair progressieve MS	241
Behandeling van patiënten met primair progressieve MS	245
Start ziektemodulerende middelen bij primair progressieve MS	246
Ziektemodulerende middelen bij primair progressieve MS en behandelindicatie	264
Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij primair progressieve MS	271
Behandelstrategie voor bijwerkingen en veiligheidsaspecten bij primair progressieve MS	272

Langetermijn behandeling bij primair progressieve MS	273
MS en zwangerschap	275
Organisatie van zorg bij ziektemodulerende behandeling van MS	287
Kwaliteitseisen ziektemodulerende middelen bij MS	288
MS-verpleegkundige bij patiënten onder ziektemodulerende medicatie	293
Voorschrijven ziektemodulerende middelen bij MS	295
Symptomatische behandeling van MS	299
Consultvoering bij een MS patiënt met functioneringsproblemen	300
Diagnostiek van de gevolgen van MS	312
Problemen bij activiteiten en participatie bij multiple sclerose	313
Diagnostiek van vermoeidheid	326
Diagnostiek van conditieverlies bij multipele sclerose	334
Diagnostiek van psychische en psychosociale problemen	338
Behandeling van de gevolgen van MS	346
Behandeling van problemen bij activiteiten en participatie	347
Niet-medicamenteuze behandeling van vermoeidheid bij MS	354
Medicamenteuze behandeling van vermoeidheid bij MS	384
Behandeling van conditieverlies bij patiënten met multipele sclerose	402
Behandeling van psychische en psychosociale problemen bij patiënten met multipele sclerose	409
Cognitieve revalidatie bij MS	414
Medicamenteuze behandeling van cognitieve stoornissen bij multipele sclerose	433
Loopproblemen bij MS	437
Behandeling van dysartrie bij MS	476
Behandeling van dysfagie bij MS	483
Arm- en handfunctie bij MS	495
Leefstijl bij MS	511
Beweging bij MS	512
Voeding bij MS	521
Arbeidsparticipatie bij MS	538

Startpagina - Multiple Sclerose (MS)

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met multipele sclerose (MS). In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Diagnostiek, vroege herkenning en begeleidende klachten bij MS.
- Diagnostiek van de gevolgen van MS.
- Behandelingsmogelijkheden bij MS.
- Behandeling van de gevolgen van MS.
- Arbeidsparticipatie van mensen met MS.
- Organisatie van zorg voor MS.

De volgende richtlijnen zijn elders beschikbaar:

- [Ergotherapie richtlijn Multiple sclerose](#)
- [Richtlijn Cerebrale en/of spinale spasticiteit](#)
- [Richtlijn Neurogene blaas](#)
- [Richtlijn Neuropsychologische Revalidatie](#)
- [Richtlijn Visuele beperkingen - verwijzing en revalidatie](#)

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor mensen met multipele sclerose.

Informatie voor patiënten

Multipele sclerose is een aandoening van het centrale zenuwstelsel, waarbij ontstekingscellen het eigen weefsel aantasten. Bij multipele sclerose worden de zenuwbanen in hersenen en ruggenmerg aangetast. Op die aangetaste plaatsen ontstaan verharde plekken (sclerose). Deze verstoren de zenuwgeleiding, waardoor onder andere verlammingen en stoornissen van het gevoel ontstaan. Patiënten met multiple sclerose krijgen steeds meer lichamelijke en cognitieve problemen. Bij cognitieve problemen gaat het bijvoorbeeld om problemen met aandacht, geheugen en concentratie. In Nederland hebben ongeveer 25.000 mensen multipele sclerose.

Meer informatie over multipele sclerose is te vinden op Thuisarts: <https://thuisarts.nl/multiple-sclerose>. Deze informatie zal in 2021 worden uitgebreid.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

De eerste versie van de richtlijn is verschenen in 2012 op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN). Tussen 2016 en 2020 is op initiatief van de NVN een addendum ontwikkeld waarin de ziektemodulerende behandeling van MS wordt beschreven. Hiernaast bleek dat veel van de modules die de

revalidatie van patiënten met MS betreffen aan herziening toe waren, en dat er aanvullende onderwerpen waren waarvoor een richtlijn gewenst was. In 2018 is daarom op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA) een herzieningstraject gestart. Dit traject is in 2021 afgerond.

Tijdens het herzieningsproces bleek dat de aanbevelingen van een aantal modules uit 2012 die betrekking hadden tot de revalidatie van patiënten met MS nog up-to-date zijn. De geldigheid van de volgende modules is daarom in 2021 verlengd:

- Problemen bij activiteiten en participatie.
- Diagnostiek van vermoeidheid.
- Diagnostiek van conditieverlies.
- Diagnostiek (psycho)sociale problemen MS.
- Behandeling problemen activiteit & participatie.
- Behandeling van conditieverlies.
- Behandeling psychische & psychosociale problemen.
- Medicatie bij cognitieve stoornissen MS.

Op moduleniveau is aangegeven welke verenigingen deel hebben genomen aan de ontwikkeling van de modules en hoe het patiëntperspectief is geborgd.

Ziektemodulerende behandeling van MS

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Radiologically Isolated Syndrome
- Behandeling eerste relapse MS
- Behandeling relapsing remitting MS
- Behandeling secundair progressieve MS
- Behandeling primair progressieve MS
- MS en zwangerschap

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Radiologically Isolated Syndrome

Uitgangsvraag

Wat is het beleid ten aanzien van patiënten met Radiologically Isolated Syndrome?

Aanbeveling

Bij mensen met een Radiologically Isolated Syndrome (RIS) bestaat er geen behandelindicatie met een ziektemodulerend middel.

Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van eventuele klinische en radiologische monitoring. Kom samen tot een besluit. De volgende factoren geven een verhoogd risico tot het ontwikkelen van MS:

- groot aantal T2 laesies (> 9 laesies)
- gadolinium aankleurende laesies
- laesies infratentorieel en/of in het myelum
- spreiding in tijd bij follow-up MRI scan
- unieke oligoclonale banden in liquor
- afwijkende Visual Evoked Potential (VEP)
- jonge leeftijd
- mannelijk geslacht
- stoornissen binnen specifieke cognitieve domeinen
- zwangerschap.

Instrueer de patiënt bij tussentijdse klachten mogelijk passend bij MS contact op te nemen met de behandelend neuroloog.

Indien patiënt monitoring wenst

Monitor de patiënt klinisch en eventueel radiologisch om de 12 maanden.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Er is volgens de richtlijncommissie variatie tussen patiënten in de voorkeuren hoe de meest passende follow-up na vaststelling RIS eruit kan zien. Er kan op indicatie vanuit de patiënt een follow-up afgesproken worden, er kan op een vast moment een klinische follow-up zijn of een combinatie van klinische evaluatie met MRI scan. Shared-decision making is dan de aangewezen manier om samen tot de best passende afspraak tot vervolgcontroles te komen.

Kosten en middelen

Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie geen effect hebben op de structurele kosten, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

Professioneel perspectief

Uit studies blijkt dat ongeveer een derde van de groep mensen met een vastgestelde RIS na 5 jaar de diagnose MS heeft gekregen (Okuda et al., 2014). Risicofactoren die deze kans verhogen zijn: groot aantal T2 laesies, gadolinium aankleurende laesies, laesies infratentorieel en/of in het myelum, spreiding in tijd bij follow-up MRI scan, unieke oligoclonale banden in liquor, afwijkende VEP, jonge leeftijd, mannelijk geslacht, stoornissen binnen specifieke cognitieve domeinen en zwangerschap (Okuda et al., 2014; De Stefano et al., 2018; Granberg et al., 2012).

Uit pathologie studies is bekend dat mensen bij overlijden afwijkingen kunnen hebben passend bij MS zonder dat ze ooit klachten gehad hebben (Phadkeet al., 1983). Dit wijst erop dat witte stofafwijkingen verdacht voor MS asymptomatisch kunnen blijven. RIS komt vaker voor bij gezonde mensen die verwanten met MS hebben ten opzichte van mensen die geen familieleden hebben met MS (Gabelic et al., 2014).

Op basis van de huidige wetenschap is de consensus om mensen waarbij een RIS is vastgesteld niet te behandelen met een ziektemodulerend middel (De Stefano et al., 2018; Thompson et al., 2017). Resultaten van studies naar het effect van behandeling van RIS moeten afgewacht worden. Klinische en radiologische monitoring kan overwogen worden. Zodra een RIS is vastgesteld, is het belangrijk om met de patiënt te bespreken of hij/zij standaard klinische en/of radiologische monitoring wenst, aangezien het niet direct medicamenteuze of andere therapeutische gevolgen heeft. Verder dient het recht op "niet weten" van toename laesies besproken te worden.

Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbeveling(en)

De aanbevelingen zoals geformuleerd zullen naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat het min of meer conform is zoals in de huidige praktijk gewerkt wordt.

Rationale van de aanbeveling(en)

Op basis van huidige literatuur bestaat er geen indicatie om mensen met een RIS te behandelen met een ziektemodulerend middel. Er dient na het vaststellen van een RIS met patiënt besproken te worden of hij/zij klinische en/of radiologische monitoring wenst. Indien er besloten wordt om een patiënt onder controle te houden is het advies om elke 12 maanden klinisch of klinisch én radiologisch patiënt te evalueren. Indien er besloten wordt om dit niet standaard te doen is het advies om met patiënt te bespreken dat hij/zij zich meldt bij klinische verschijnselen die (mogelijk) bij MS zouden kunnen passen. De mate van aanwezig zijn van risicofactoren (zie paragraaf professioneel perspectief) die geassocieerd zijn met hoger risico op het ontwikkelen van MS dient meegewogen te worden in besluit of verdere monitoring gewenst is.

Onderbouwing

Achtergrond

Door toegenomen gebruik van MRI scans worden als toevallsbevinding nog wel eens T2 laesies op MRI hersenen en / of ruggenmerg gevonden suggestief voor een demyeliniserende aandoening zoals MS. Indien er klinisch geen verschijnselen zijn en ook in het verleden geen klachten voorgekomen zijn verdacht voor een demyeliniserende aandoening, wordt er gesproken van een radiologically isolated syndrome (RIS). In de literatuur wordt een prevalentie van RIS tussen de 0.06-0.7% genoemd (Granberg et al., 2013).

Voor de definitie van RIS zie Definities en begrippen (bij de aanverwante producten).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

De Stefano et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler.* 2018 Feb;24(2):214-221.

Gabelic et al. Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Jan;35(1):106-12.

Granberg et al. Radiologically isolated syndrome--incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler.* 2012 Mar;19(3):271-80.

Okuda et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One.* 2014 Mar 5;9(3):e90509.

Phadke JG, Best PV. Atypical and clinically silent multiple sclerosis: a report of 12 cases discovered unexpectedly at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983 May;46(5):414-20.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173.

Behandeling van patiënten met een eerste relapse MS

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Start ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS
- Ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS en behandelindicatie
- Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij eerste relapse MS
- Behandelstrategie voor bijwerkingen en veiligheidsaspecten bij eerste relapse MS
- Langetermijn behandeling bij eerste relapse MS

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Start ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten met een eerste relapse is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?

Aanbeveling

Overweeg bij alle patiënten met een eerste relapse passend bij MS om te starten met een ziektemodulerend middel.

Betrek bij de indicatiestelling voor behandeling met een ziektemodulerend middel de volgende factoren:

- Klinisch prognostische factoren:
 - ernst van relapse
 - mate van herstel
 - prognostisch ongunstige lokalisaties: infratentorieel, myelum.
- Diagnostische ongunstig prognostische factoren:
 - op MRI hersenen een groot aantal (>10) of een groot volume van T2- laesies op voor MS karakteristieke locaties
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of myelum
 - unieke oligoclonale banden in liquor
- Zwangerschapswens op korte termijn (binnen een jaar).

Bespreek met de patiënt diens overwegingen voor het wel of niet starten van medicatie. Kom samen tot een besluit.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Er is volgens de richtlijncommissie grote variatie in de voorkeuren van patiënten wat behandelen versus niet behandelen betreft. Shared-decision making is dan ook aangewezen. Shared- decision making is een overlegmodel waarin de behandelend arts patiënten helpt te bepalen wat de beste therapie is die hun waarden en voorkeuren belichaamt (Berger & Markowitz, 2018).

Ter info: in het onderzoek van Kremer et al. (2018), hetgeen een Nederlandse studie is, onderzocht men welke aspecten belangrijk zijn in de keuze van ziektemodulerende middelen. Hiervoor liet men neurologen, verpleegkundigen en patiënten dezelfde 27 aspecten scoren. De top 3 waren: effect op ziekteprogressie, effect op kwaliteit van leven en effect op relapse. Voor het aspect veiligheid echter verschilde de score: veiligheid scoorde de vierde plaats bij neurologen en MS-verpleegkundigen en slechts plaats acht bij patiënten. De gerapporteerde informatie had betrekking op de gemiddelde patiënt.

Professioneel perspectief

Na een eerste relapse passend bij een demyeliniserende aandoening zoals MS, gesteund door bevindingen

op MRI hersenen en eventueel myelum en na uitsluiting van andere verklarende oorzaken kan, afhankelijk van de bevindingen bij aanvullend onderzoek, de diagnose CIS of relapsing remitting MS gesteld worden. Data laten zien dat 20 jaar na stellen van CIS diagnose ongeveer 60% de diagnose klinisch definitieve MS hebben gekregen waarvan de meesten binnen 5 jaar geconverteerd zijn (Chard et al., 2011). Dit betekent dat ook een substantieel deel van de mensen na 20 jaar klinisch geen nieuwe verschijnselen hebben ontwikkeld verdacht voor actieve ziekte.

Factoren die de kans van eerste relapse naar klinisch definitieve MS verhogen zijn (Tintore et al. 2015):

- >10 T2 laesies,
- gadolinium aankleurende laesies,
- unieke oligoclonale banden in liquor,
- jonge leeftijd.

Factoren die de kans verkleinen om klinisch definitieve MS te ontwikkelen zijn:

- gebruik van ziektemodulerende middelen,
- neuritis optica als eerste manifestatie.

Prognostische factoren die mate van invaliditeit na een eerste relapse beïnvloeden zijn:

- aantal T2 laesies op MRI hersenen, en
- aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies op moment van diagnose,
- laesies die infratentorieel en in het myelum gelokaliseerd zijn,
- piramidale verschijnselen,
- gebruik van ziektemodulerende middelen (Barkhof et al., 1997; Jokubaitis et al, 2015; Wattjes et al., 2015; Thompson et al., 2017; Tintore et al., 2015).

Extensie studies waarbij gekeken is naar vroege versus late behandeling na een eerste relapse en het risico op conversie naar klinisch definitieve MS beperken zich tot studies naar effecten van interferon- β en glatirameeracetaat. Andere ziektemodulerende middelen zijn niet op deze manier bestudeerd. Voor beide middelen geldt dat zowel de klinische als radiologische resultaten in het voordeel zijn van behandeling met het middel (Kappos et al., 2007; Kinkel et al., 2006; Kappos et al., 2009; Edan et al., 2014; Kappos et al., 2016). In een recente Cochrane review (Filippini et al., 2017) werd geconcludeerd: "The low-quality evidence of the included studies suggests a small and uncertain benefit with early treatment compared with placebo or later treatment in reducing disability-worsening and relapses. We cannot draw conclusions on the long-term safety of these drugs (...)"

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De kwaliteit van bewijs is voor de meeste uitkomstmaten wat betreft tolereerbaarheid en veiligheid (zeer) laag. Dit geldt in wat mindere mate voor de met effectiviteit samenhangende uitkomstmaten. Dit impliceert dat er voor de netto-baten (gewenste versus ongewenste effecten) van de besproken middelen weinig

zekerheid bestaat. Deze onzekerheid wordt versterkt door de variatie in waarden en voorkeuren van patiënten. Een minder sterke aanbeveling is dan ook meer aangewezen dan een sterke aanbeveling (opmerking: dit in tegenstelling tot de Europese richtlijn). Gezien het feit dat de besproken middelen in de regel een gunstig klinisch effect laten zien en de 'gemiddelde' patiënt meer gewicht toekent aan de gunstige dan aan de ongunstige effecten (zie waarden en voorkeuren) ligt een aanbeveling in het voordeel van gebruik van medicatie voor de hand.

Conditie die naast waarden en voorkeuren van patiënten van invloed kunnen zijn op het advies aan patiënten om te starten met een ziektemodulerende middel na een eerste relapse zijn:

- Klinisch prognostische factoren: ernst van relapse en mate van herstel. Prognostisch ongunstige lokalisatie: infratentorieel, myelum.
- Aanvullende diagnostiek: op MRI hersenen het aantal en grootte van T2 laesies op voor MS karakteristieke lokalisaties; aantal lokalisaties.
- Prognostisch ongunstig: gadolinium aankleurende laesies; laesies infratentorieel en/of myelum, in liquor aanwezigheid van unieke oligoclonale banden.
- Zwangerschapswens op korte termijn (binnen 1 jaar).

Effectiviteit, veiligheid, manier en frequentie van inname van de verschillende ziektemodulerende middelen worden in de module "Relapsing remitting MS en ziektemodulerende middelen" per middel behandeld. Tevens de adviezen ten aanzien van klinische en radiologische monitoring van effectiviteit en veiligheid worden er benoemd. Bij overweging start ziektemodulerende middel wordt geadviseerd om zwangerschapswens op korte termijn mee te nemen. Zie hiervoor de module over 'MS en zwangerschap'.

Kosten en middelen

Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies voor medicatie versus afwachten zijn de richtlijncommissie niet bekend.

In één systematische review (Melendez-Torres et al. (2017), "Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation." Health Technology Assessment (Winchester, England) 21(52): 1-352) werd de kosteneffectiviteit van interferon- β en glatirameeracetaat ten opzichte van elkaar en ten opzichte van de best mogelijke ondersteunende zorg ("best supportive care") voor patiënten met CIS bestudeerd. De reviewers concluderen: "Pegylated IFN- β -1 (125 μ g) was the most cost-effective option of the individual DMTs compared with 'best supportive care' (ICER £7000 per QALY gained); GA (20 mg) was the most cost-effective treatment for CIS (ICER £16,500 per QALY gained)". In hoeverre deze conclusies te extrapoleren zijn naar de Nederlandse situatie is ongewis.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Alle genoemde eerstelijns middelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat) worden vergoed voor relapsing remitting MS. Volgens het huidige vergoedingsstelsel worden alleen interferon- β en glatirameeracetaat vergoed voor patiënten met een CIS. Volgens de nieuwe McDonald criteria (2017) zal de diagnose relapsing remitting MS sneller gesteld worden dan volgens de oude

criteria. Patienten die aan de huidige criteria voldoen van CIS, komen volgens de geldende vergoedingsregels alleen in aanmerking voor interferon- β en glatirameeracetaat. Voor patiënten is dat niet aanvaardbaar. De werkgroep is van mening dat CIS patiënten met een indicatie voor start behandelen tot alle eerstelijns ziektemodulerende middelen toegang moeten hebben.

Rationale

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat ziektemodulerende middelen het ontwikkelen van klinisch definitieve MS kunnen vertragen (zie review) en dat patiënten met ongunstige prognostische factoren mogelijk baat hebben bij een eerdere behandeling. Gezamenlijk besluitvorming is hierbij van essentieel belang.

Onderbouwing

Achtergrond

Met de komst van ziektemodulerende middelen in de jaren 90 is aanzienlijke vooruitgang geboekt in de behandeling van relapsing remitting MS. Met behulp van MRI-scans is het mogelijk eerder een diagnose te stellen en een behandeling in te zetten na een eerste relapse passend bij een demyeliniserende aandoening zoals MS. In de studies gebruikt voor deze module wordt het effect van behandeling bij patiënten met een Clinically Isolated Syndrome (CIS) beschreven. Deze studies hebben plaatsgevonden voor revisie van de huidige McDonald criteria (McDonald 2017 criteria). Daarom zal een deel van de CIS-patiënten uit de hieronder beschreven studies nu - met de gereviseerde McDonald criteria - onder diagnose relapsing remitting MS vallen. Om die reden is er voor gekozen om deze module "Behandeling van patiënten met een eerste relapse" te noemen. Hieronder vallen dus patiënten die met de huidige criteria nog steeds de diagnose CIS hebben, maar ook patiënten die na een eerste klinische episode voldoen aan de diagnose relapsing remitting MS.

Naast mogelijke baten van ziektemodulerende middelen zijn er ook bijwerkingen en kosten. Voor patiënten is het van belang hierin inzicht te hebben teneinde samen met de behandelaar een weloverwogen besluit te kunnen nemen.

Voor definities zie de Definities en begrippen (bij de aanverwante producten).

Conclusies

Review 1: Interferon versus placebo

<p>Hoog tot redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Conversie naar klinisch definitieve MS (tijdens en na follow-up) bij een follow-up duur van 2 jaar</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor conversie naar klinisch definitieve MS een vermindering van het relatieve risico zien met ca. 30% (RR: 0.71, 95% BI: 0.61–0.82) en een risicoverschil van 175 conversies minder per 1000 patiënten (95% BI: 109 minder tot 235 minder,) in vergelijking tot gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt [waarschijnlijk] dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Comi et al., 2012; Kappos et al., 2006</i></p>
<p>Hoog tot redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Niet-klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies, zonder nieuwe T2-laesies bij een follow-up duur van 2 jaar</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor het aantal patiënten zonder nieuwe gadolinium aankleurende laesies een toename met een factor twee zien (RR 2.03, 95% BI: 1.41; 2.93) en een risicoverschil van 193 patiënten meer zonder gadolinium aankleurende laesies per 1000 (95% BI: 77 tot 361 meer) in vergelijking tot het gebruik van placebo.</p> <p>Voor het aantal patiënten zonder nieuwe T2 laesies is de toename bijna een factor 2.5 (RR 2.4, 95% BI: 1.86; 3.09) met een risicoverschil van 409 patiënten meer zonder nieuwe T2 laesies per 1000 (95% BI: 251 tot 611 meer) (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt [waarschijnlijk] dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Comi et al., 2012</i></p>
<p>Hoog tot redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Niet-klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Cumulatieve aantal patiënten met nieuwe actieve laesies bij een follow-up duur van 2 jaar</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor het cumulatieve aantal patiënten met nieuwe actieve laesies een vermindering zien van gemiddeld 4.8 laesies (95% BI: BI: -7.06; -2.54) in vergelijking tot het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt [waarschijnlijk] dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Kappos et al., 2006</i></p>

<p>Laag GRADE</p>	<p><i>Niet-klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Aantal nieuwe of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 1.5 tot 2 jaar</i> Gebruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 1.5 tot 2 jaar voor het aantal nieuwe of groter wordende T2-laesies een vermindering zien van 2.9 laesies (95% BI: -4.39; -1.41) in vergelijking tot het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Jacobs et al., 2000</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 2 jaar</i> Gebruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor studieuitval vanwege bijwerkingen een verdubbeling van het relatieve risico zien (RR 2.17, 95% BI: 0.16; 28.82) en een risicoverschil van 20 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 15 minder tot 481 meer) in vergelijking tot het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Comi et al., 2012; Kappos et al., 2006</i></p>
<p>Redelijk GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Studieuitval om willekeurige redenen</i> Gebruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor studieuitval om willekeurige redenen een toename van het relatieve risico zien met 21% (RR 1.21, 95% BI: 0.88; 1.67) en een risicoverschil van 30 patiënten meer met studieuitval om willekeurige redenen per 1000 (95% BI: 17 minder tot 97 meer) in vergelijking tot het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Kappos et al., 2006; Jacobs et al., 2000</i></p>

<p>Zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar een vermindering van het relatieve risico zien met 2% (RR 0.98; 95% BI: 0.87; 1.09) en een risicoverschil van 0 patiënten per 1000 (95% BI: 3 minder tot 2 meer) in vergelijking tot het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Kappos et al., 2006; Jacobs et al., 2000</i></p>
---	--

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Mortaliteit</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar geen verschil zien in het aantal sterfgevallen (RR: 1; 95% BI: 0.99; 1.02) in vergelijking tot het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Comi et al., 2012; Jacobs et al., 2000</i></p>
--	--

Review 2: Glatirameeracetaat versus placebo

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Conversie naar klinisch definitieve MS optrad (tijdens follow-up) bij een follow-up duur van 3 jaar</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 3 jaar voor conversie naar klinisch definitieve MS een vermindering van het risico zien met 45% (hazard ratio: 0.55, 95% BI 0.40; 0.76) in vergelijking tot gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Comi et al., 2009</i></p>
--	---

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid glatirameeracetaat bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 3 jaar</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 3 jaar voor studieuitval vanwege bijwerkingen een verdrievoudiging van het relatieve risico zien (RR: 3.43, 95% BI: 1.14; 10.26), en een risicoverschil van 41 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 2 tot 156 meer) in vergelijking tot gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Comi et al., 2009</i></p>
--	--

Review 3: Teriflunomide versus placebo

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Klinische effectiviteit teriflunomide bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose (tijdens en na follow-up) bij een follow-up duur van 2 jaar</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor conversie naar klinisch definitieve MS een vermindering zien van het risico met 36% (RR: 0.64; 95% BI 0.44; 0.92), en een risicoverschil van 101 patiënten minder met conversie per 1000 (95% BI: 22 minder tot 156 minder) in vergelijking tot gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Miller et al., 2014</i></p>
--	---

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 2 jaar</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen een vermindering zien van het relatieve risico met 9% (RR: 0.91, 95% BI: 0.49; 1.7) en een risicoverschil van 8 patiënten minder die stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 47 minder tot 64 meer) in vergelijking tot gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Miller et al., 2014</i></p>
--	---

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 2 jaar</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor mortaliteit een vermindering van het relatieve risico met 9% zien (RR: 0.91; 95% BI: 0.49; 1.7) en een risicoverschil van 8 sterfgevallen minder per 1000 (95% BI: 47 minder tot 64 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Miller et al., 2014</i></p>
--	--

Review 9: cladribine (tabletten) versus placebo? (Deze review is niet verricht door de Europese werkgroep maar door de Nederlandse werkgroep)

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose (tijdens follow-up) bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 96 weken voor conversie naar klinisch definitieve MS een vermindering zien van het risico met 62% (voor dosering van 5.25 mg/kg, <i>hazard ratio</i>: 0.38; 95% BI: 0.25; 0.58) en 67% (voor dosering van 3.5 mg/kg, <i>hazard ratio</i>: 0.33; 95% BI: 0.21; 0.51) in vergelijking tot gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Leist et al., 2014</i></p>
--	--

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Niet-klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Aantal patiënten zonder nieuwe of groter wordende T2-laesies; cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 96 weken een toename van het relatief effect zien van 95% voor de dosering van 5.25 mg/kg dosering (RR: 1.95, 95% BI: 1.50; 2.53) en van 87% voor de dosering met 3.5 mg/kg (RR: 1.87; 95% BI: 1.44; 2.43), overeenkomend met een absoluut verschil van 261 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 166 tot 350 meer) respectievelijk 239 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 144 tot 329 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Leist et al., 2014</i></p>
--	--

Zeer laag GRADE	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 96 weken voor stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen een toename zien van het relatieve risico met 100% (RR: 2.0; 95% BI: 0.70; 5.75) voor de dosering van 3.5 mg/kg en een risicoverschil van 24 patiënten meer die stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 7 minder tot 115 meer) in vergelijking tot placebo. Voor de dosering van 5.25 mg/kg is de toename van het relatieve risico 300% (RR: 4.0; 95 % BI: 1.55-10.56) en een risicoverschil van 74 patiënten meer die stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 13 meer tot 232 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Leist et al., 2014</i></p>
--------------------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 96 weken voor mortaliteit geen verschil zien (relatief risico niet te berekenen vanwege nul sterfgevallen in experimentele en placebogroep) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Leist et al., 2014</i></p>
--------------------------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De meeste trials waren multicenter trials. Alle trials werden door de industrie gesponsord. De ziektemodulerende middelen interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide en cladribine werden vergeleken met een placebo. Over de behandeling met dimethylfumaraat, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab bij mensen met een eerste relapse zijn geen RCTs beschikbaar.

Studiepopulaties

De zes RCTs onderzochten - conform de toen geldende criteria - CIS patiënten die niet eerder ziektemodulerende behandeling hadden gekregen. De studiegrootheid varieerde tussen de 383 en 616 patiënten. Meer vrouwen dan mannen werden geïncludeerd (% vrouwen varieerde van 65% tot 75%). In alle 6 RCTs hadden de studiedeelnemers een leeftijd van begin 30. De initiële EDSS-score bij start van het onderzoek varieerde van 1 tot 1.67. De gemiddelde follow-up duur tussen de studies varieerde van 78 tot 156 weken. De inclusie- en exclusiecriteria die voor de trials werden gehanteerd zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1 Inclusiecriteria gebruikt in 6 RCTs

	Inclusie- en exclusiecriteria
--	--------------------------------------

Comi 2009 PreCISe study	<ul style="list-style-type: none"> • Patients aged between 18 and 45 years inclusive, with one unifocal neurological event, and positive brain MRI at screening scan were included. Brain MRI was positive if there were at least two cerebral lesions on the T2-weighted images at least 6 mm in diameter. • Patients had to be enrolled within 90 days after onset of their first clinical attack.
Comi 2012 REFLEX study	<ul style="list-style-type: none"> • They were eligible for inclusion if they were aged 18–50 years and had the following: • An expanded disability status scale (EDSS) score of 0–5.0; • A single event suggestive of MS within 60 days before study entry; and • At least two clinically silent lesions of 3 mm or more on T2-weighted brain MRI scan, at least one of which was ovoid, periventricular, or infratentorial.
Jacobs 2000 CHAMPS study	<ul style="list-style-type: none"> • Eligible subjects were patients between the ages of 18 and 50 who had a first isolated, well-defined neurologic event consistent with demyelination and involving the optic nerve (unilateral optic neuritis), spinal cord (incomplete transverse myelitis), or brain stem or cerebellum (brain-stem or cerebellar syndrome) that was confirmed on ophthalmologic or neurologic examination. • Patients also had to have two or more clinically silent lesions of the brain that were at least 3 mm in diameter on MRI scans and were characteristic of multiple sclerosis (at least one lesion had to be periventricular or ovoid). • The onset of the visual or neurologic symptoms had to have been no more than 14 days before intravenous corticosteroid therapy was started and no more than 27 days before randomization.
Kappos 2006 BENEFIT CIS	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with a CIS—defined as a first neurologic event suggestive of MS lasting for at least 24 hours and with symptoms and signs indicating either a single lesion (monofocal) or more than one lesion (multifocal) within the CNS—were enrolled. • They had to be between 18 and 45 years of age, have presented with a first neurologic event suggestive of MS that lasted for at least 24 hours, and had to have at least two clinically silent lesions on their T2-weighted brain MRI scan with a size of at least 3 mm, at least one of which being ovoid, periventricular, or infratentorial. • Baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) score had to be between 0 and 5.
Miller 2014 TOPIC trial	<ul style="list-style-type: none"> • Eligible patients were 18–55 years of age with clinically isolated syndrome, defined as a first acute or subacute neurological event consistent with demyelination (optic neuritis, spinal cord syndrome, or brainstem or cerebellar syndromes) occurring within 90 days before randomization. • An MRI scan showing at least two T2-weighted MRI lesions of at least 3 mm in diameter—which is characteristic of multiple sclerosis—was also required.

Leist 2014 ORACLE MS	<ul style="list-style-type: none">• Eligible patients had a first clinical demyelinating event (monosymptomatic or polysymptomatic) within 75 days before screening, showed at least two clinically silent lesions of at least 3 mm on a T2-weighted brain MRI scan, at least one of which was ovoid, periventricular, or infratentorial, and had an Expanded Disability Status Scale score of 5.0 or lower.• Female patients could not be pregnant or breastfeeding, or attempting to conceive, and all patients were required to use contraception throughout the study and for 90 days after the last dose of study drug.• Exclusion criteria included diagnosis of MS by the 2005 McDonald criteria, any other disease that could better explain the patient's initial symptoms, and history or evidence of latent or active tuberculosis.
-----------------------------	--

Interventies

Deze zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Interventies

	Interventie			Controle
	Geneesmiddel	Toedieningsweg	Dosering	
Eerste auteur, jaar van publicatie (follow-up duur)				
Jacobs 2000 (follow-up: 56 wk)	Interferon- β -1a	intramusculair	30 μ g 1x/week	placebo
Kappos 2006 (follow-up: 104 wk)	Interferon- β -1b	subcutaan	250 μ g om de dag	placebo
Comi 2012 (follow-up: 104 wk)	Interferon- β -1a	subcutaan	44 μ g 3x/week	placebo
Comi 2009 (follow-up: 156 wk)	Glatirameeracetaat	subcutaan	20 mg/dag	placebo
Miller 2014 (follow-up: 108 wk)	Teriflunomide	oraal	14 mg per dag	placebo
Leist et al., 2014 (follow-up: 96 wk)	Cladribine	oraal	3.5 mg/kg (arm 1; totale cumulatieve dosis verdeeld over 4 kuren in tabletform n 96 weken) 5.25 mg/kg (arm 2; totale cumulatieve dosis verdeeld over 6 kuren in tabletform in 96 weken)	placebo

Leeswijzer:

Hieronder worden de resultaten van de negen systematische literatuuranalyses gepresenteerd. Op het einde van iedere review staan de conclusies.

Review 1: Interferon versus placebo

Klinische effectiviteit

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose

- *conversie tijdens follow-up*

Twee RCTs (Kappos et al., 2006; Comi et al., 2012) rapporteerden over de tijd tot conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose gedurende een periode van 2 jaar. De gepoolde data lieten zien dat interferon het risico op conversie op ieder moment tijdens de follow-up met ruim de helft verminderde (hazard ratio:

0.49; 95% BI: 0.38; 0.64). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

- *conversie na follow-up*

Twee RCTs (Jabobs et al., 2000; Comi et al., 2012) rapporteerden over het aantal patiënten bij wie na een periode van 2 à 3 jaar conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose was opgetreden. De gepoolde data lieten zien dat interferon- β het risico op conversie met ca. 30% verminderde (relatieve risico: 0.71, 95% BI: 0.61–0.82) of in absolute termen: 175 minder per 1000 (95% BI: 109 tot 235 minder).

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en gadolinium aankleurende laesies

Drie RCTs (Jacobs et al., 2000; Kappos et al., 2006; Comi et al., 2012) rapporteerden over MRI-uitkomsten. Elke studie rapporteerde over een andere MRI-uitkomst. Tabel 3 geeft een overzicht van deze uitkomsten. Relatieve risico's groter dan 1 of verschillen kleiner dan 0 wijzen op een gunstig effect van interferon- β . De geschatte relatieve risico's zijn steeds groter dan 1 (zie tabel 3); de geschatte verschillen steeds kleiner dan nul (zie tabel 3).

Tabel 3 Uitkomsten van MRI-onderzoek (interferon- β vs. placebo)

Uitkomstmaten	Relatieve risico (RR), risicoverschil of verschil tussen gemiddelden (interferon- β vs. placebo)
Aantal patiënten <i>zonder</i> nieuwe gadolinium aankleurende laesies (follow-up gemiddeld 104 weken; 1 studie; n=342)	RR 2.03 (95% BI: 1.41; 2.93) risicoverschil: 193 meer per 1000 (95% BI: 77 tot 361 meer)
Aantal patiënten <i>zonder</i> nieuwe T2 laesies (follow-up gemiddeld 104 weken; 1 studie; n=342)	RR 2.4 (95% BI: 1.86; 3.09) risicoverschil: 409 meer per 1000 (95% BI: 251 tot 611 meer)
Aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies (78 weken follow-up; 1 studie; n=251)	verschil: -2.9 (95% BI: -4.39; -1.41)
Cumulatieve aantal patiënten met nieuwe actieve laesies (104 weken follow-up; 1 studie; n=468)	verschil: -4.8 (95% BI: BI: -7.06; -2.54)

Bron: ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018).

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Stoppen studiedeelname, medicatie en bijwerkingen (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn,^[1]

Twee RCTs (Kappos et al., 2006; Comi et al., 2012) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen. Twee RCTs (Jacobs et al., 2000; Kappos et al., 2006) rapporteerden over stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen en studieuitval om willekeurige reden.

Tabel 4 geeft de resultaten weer. Interferon-b geeft een groter risico op stoppen met studiedeelname vanwege bijwerkingen. Interferon-b lijkt geen groter risico op stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen te geven.

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Tabel 4 Uitkomsten met betrekking tot stoppen studiedeelname en stoppen medicatie (interferon-b vs. placebo) overzichtelijke tabel

Uitkomstmaten	Relatieve risico (interferon-b vs. placebo), risicoverschil
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 104 weken; 2 studies; n=810)	RR 2.17 (95% BI: 0.16; 28.82) risicoverschil: 20 meer per 1000 (95% BI: 15 minder tot 481 meer)
Stoppen medicatie vanwege bijwerkingen (follow-up 104 weken; 2 studies; n=851)	RR 0.98 (95% BI: 0.87; 1.09) risicoverschil: 0 minder per 1000 (95% BI: 3 minder tot 2 meer)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 104 weken; 2 studies; n=851)	RR 1.21 (95% BI: 0.88; 1.67) risicoverschil: 30 meer per 1000 (95% BI: 17 minder tot 97 meer)

Bron: ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018).

Mortaliteit

Twee RCTs (Jacobs et al., 2000; Comi et al., 2012) met een follow-up van 104-156 weken rapporteerden over mortaliteit. Interferon-b heeft geen effect op de sterfte (RR: 1; 95% BI: 0.99; 1.02; n=725).

Kwaliteit van bewijs

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Voor studies over interventies starten gerandomiseerde onderzoeken in de categorie hoog. De evidence werd per uitkomstmaat getoetst aan de criteria beperkingen in onderzoekopzet, inconsistentie, indirectheid, onnauwkeurigheid en publicatiebias.

Conversie naar klinisch definitieve MS (tijdens follow-up)

De kwaliteit van bewijs is hoog voor de uitkomstmaat 'tijdsduur tot conversie naar klinisch definitieve MS'.

Conversie naar klinisch definitieve MS plaatsvond (na follow-up)

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd afgewaardeerd van hoog naar laag vanwege beperkingen in onderzoekopzet: het was onduidelijk of de randomisatie geblindeerd was en mogelijk werden de uitkomsten selectief gerapporteerd.

Aantal patiënten zonder nieuwe gadolinium aankleurende laesies; aantal patiënten zonder nieuwe T2 laesies

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Aantal nieuwe of nieuwe groter wordende T2 laesies

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd, met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events) en met één niveau vanwege onduidelijke randomisatie en risico op selectieve rapportage van uitkomsten.

Cumulatieve aantal patiënten met nieuwe actieve laesies

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Studieuitval vanwege bijwerkingen

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events') en inconsistentie (tegenstrijdige resultaten van verschillende studies).

Studieuitval om willekeurige reden

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werden met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Stoppen medicatie vanwege bijwerkingen

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met twee niveaus vanwege zeer ernstige inconsistentie (zeer tegenstrijdige resultaten van verschillende studies).

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Review 2: Glatirameeracetaat versus placebo

Klinische effectiviteit

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose

- *conversie tijdens follow-up*

Comi et al. (2009) vonden in een trial met 481 patiënten dat glatirameeracetaat op ieder moment tijdens de follow-up van 3 jaar, het risico op conversie met bijna de helft verminderde in vergelijking met patiënten die een placebo gebruikten (hazard ratio: 0.55, 95% BI 0.40–0.76).

- *conversie na follow-up*

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en gadolinium aankleurende laesies

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen

Patiënten die glatirameeracetaat kregen, staakten ruim driemaal zo veel studiedeelname vanwege bijwerkingen als patiënten die een placebo gebruikten (relatieve risico: 3.43, 95% BI: 1.14–10.26), of in absolute termen: 41 meer per 1000 (95% BI: 2 tot 156 meer).

Mortaliteit

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Kwaliteit van bewijs

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose (tijdens follow-up)

De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat betreffende is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstig risico op bias vanwege onduidelijkheid over de randomisatieprocedure.

Studieuitval vanwege bijwerkingen

De kwaliteit van bewijs voor deze uitkomstmaat is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events) en met één niveau vanwege ernstig risico op bias vanwege onduidelijkheid over de randomisatieprocedure.

Review 3: Teriflunomide versus placebo

Klinische effectiviteit

Conversie naar klinisch-definitieve multiple sclerose

- *conversie tijdens follow-up*

Miller et al. (2014) rapporteerden dat patiënten die gedurende 2 jaar teriflunomide gebruikten, op elk moment tijdens follow-up een meer dan 40% kleinere kans op conversie hadden dan patiënten in de placebogroep (hazard ratio: 0.57; 95% BI: 0.38; 0.87).

- *conversie na follow-up*

Miller et al. (2014) rapporteerden dat voor patiënten die 2 jaar teriflunomide hadden gebruikt het risico op conversie ruim 30% minder was dan voor patiënten in de placebogroep (relatieve risico: 0.64; 95% BI 0.44; 0.92), of in absolute termen: 101 minder per 1000 (95% BI: 22 tot 156 minder).

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en gadolinium aankleurende laesies

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen

Miller et al. (2014) rapporteerde dat gebruik van teriflunomide gedurende 2 jaar het risico op stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen niet verhoogde (tabel 5). Over studieuitval vanwege bijwerkingen werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Tabel 5 Uitkomsten met betrekking tot stoppen medicatie (teriflunomide vs. placebo)

Uitkomstmaten	Relatieve risico (teriflunomide vs. placebo), risicoverschil
Stoppen medicatie vanwege bijwerkingen (follow-up 108 weken)	RR: 0.91 (95% BI: 0.49; 1.7) Risicoverschil: 8 minder per 1000 (95% BI: 47 minder tot 64 meer)

Bron: ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018).

Mortaliteit

Volgens Miller et al. (2014) had gebruik van teriflunomide gedurende 2 jaar geen effect op de sterfte (relatieve risico: 1.01; 95% BI: 0.99; 1.02)

Kwaliteit van bewijs

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose (tijdens follow-up)

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd: met één niveau vanwege ernstig risico op bias vanwege incomplete data en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Conversie naar klinisch definitieve MS plaatsvond (na follow-up)

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd: met één niveau vanwege ernstig risico op bias vanwege incomplete data en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd: met één niveau vanwege ernstig risico op bias vanwege incomplete data en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid.

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd: met één niveau vanwege ernstig risico op bias vanwege incomplete data en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Review 4: dimethylfumaraat versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 5: fingolimod versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 6: natalizumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 7: alemtuzumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 8: ocrelizumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 9: cladribine (tabletten) versus placebo? (Deze review is niet verricht door de Europese werkgroep maar door de Nederlandse werkgroep)

Klinische effectiviteit

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose volgens de Poser criteria

- *conversie tijdens follow-up*

Een RCT (Leist et al., 2014) rapporteerde over de tijd tot conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose gedurende een periode van 96 weken. Cladribine verminderde het risico op conversie op ieder moment tijdens de follow-up met ruim 60% (hazard ratio: 0.38; 95% BI: 0.25; 0.58) in de groep die (cumulatief) 5.25 mg/kg cladribine kreeg, en met meer dan 65% (hazard ratio: 0.33; 95% BI: 0.21; 0.51) in de groep die (cumulatief) 3.5 mg/kg cladribine kreeg.

- *conversie na follow-up*

Hierover werd niet gerapporteerd in Leist et al. (2014).

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en gadolinium aankleurende laesies

Leist et al. (2014) rapporteerden de volgende percentages *zonder* nieuwe of groter wordende T2-laesies voor de 5.25 mg/kg dosering, de 3.5 mg/kg dosering en placebo: 53.7 (n=203; 95% BI: 46.6, 60.7), 51.5 (n=202; 95% BI: 44.4, 58.6) respectievelijk 27.6 (n=196; 95% BI: 41.4, 34.4). Tabel 6 geeft de relatieve en absolute effecten, zoals berekend door de werkgroep.

Het aantal nieuwe en persisterende gadolinium aankleurende laesies werd gerapporteerd als het mediane cumulatieve aantal laesies. Dit was in beide cladribine groepen 0, in de placebogroep 2. In beide gevallen geen statistisch significant verschil.

Tabel 6 Uitkomsten van MRI-onderzoek (cladribine vs. placebo)

Uitkomstmaten	Relatieve risico (RR), risicoverschil (cladribine vs. placebo)
Aantal patiënten <i>zonder</i> nieuwe gadolinium aankleurende laesies (5.25 mg/kg dosering) (follow-up gemiddeld 96 weken)	RR 1.95 (95% BI: 1.50; 2.53) Risicoverschil: 261 meer per 1000 (95% BI: 166 tot 350 meer)
Aantal patiënten <i>zonder</i> nieuwe gadolinium aankleurende laesies (3.5 mg/kg dosering) (follow-up gemiddeld 96 weken)	RR 1.87 (95% BI: 1.44; 2.43) Risicoverschil: 239 meer per 1000 (95% BI: 144 tot 329 meer)

Bron: Leist et al. (2013; supplementary webappendix)

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd in Leist et al. (2014).

Tolereerbaarheid en veiligheid

Stoppen met medicatie of studieuitval vanwege bijwerkingen

Leist et al. (2014) rapporteerden dat gebruik van cladribine gedurende 96 weken het risico verhoogde op stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen (tabel 7).

Tabel 7 Uitkomsten met betrekking tot stoppen medicatie cladribine vs. placebo

Uitkomstmaten	Dosering	Relatieve risico (cladribine vs. placebo), risicoverschil
Stoppen medicatie vanwege bijwerkingen (follow-up 96 weken)	3.5 mg/kg	RR: 2.0 (95 % BI: 0.70-5.75) Risicoverschil: 24 meer per 1000 (95% BI: 7 minder tot 115 meer)
	5.25 mg/kg	RR: 4.0 (95 % BI: 1.55-10.56) Risicoverschil: 74 meer per 1000 (95% BI: 13 tot 232 meer)

Bron: Leist et al. (2014)

Mortaliteit

Volgens Leist et al. (2014) kwam gedurende de periode van 96 weken noch in de cladribine groepen noch in de placebogroep een sterfgeval voor.

Kwaliteit van bewijs

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose (tijdens follow-up)

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd vanwege zeer ernstig risico op bias vanwege niet-blinderen van patiënten en behandelaar gedurende een deel van de studieperiode, incomplete data (vroegtijdig stoppen van studie) en selectieve uitkomstrapportage.

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en gadolinium aankleurende laesies

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd vanwege zeer ernstig risico op bias

vanwege niet-blinderen van patiënten en behandelaar gedurende een deel van de studieperiode, incomplete data (vroegtijdig stoppen van studie) en selectieve uitkomstrapportage.

Stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Voor risk of bias zie conversie naar definitieve multiple sclerose. Verder werd afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (aantal events <300).

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Voor risk of bias: zie tijd tot conversie naar definitieve multiple sclerose. Verder werd afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (er waren 0 events).

[1] Het verschil tussen stoppen met studiedeelname vanwege bijwerkingen en stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen heeft betrekking op de follow-up. Degenen die stopten met medicatie vanwege bijwerkingen zijn in de studie gebleven met bijbehorende uitkomsten, in tegenstelling tot degenen die stopten met studiedeelname.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de Nederlandse richtlijnwerkgroep negen systematische literatuuranalyses (één per geneesmiddel) verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Wat zijn bij patiënten met een eerste relapse (CIS of voldoen aan criteria voor definitieve MS) de netto-baten in vergelijking met een placebo van het starten met:

- eerstelijns middelen:
 - interferon- β /peginterferon- β
 - glatirameeracetaat
 - teriflunomide
 - dimethylfumaraat
- tweedelijns middelen:
 - fingolimod
 - natalizumab
 - ocrelizumab
 - cladribine
- derdelijns middelen
 - alemtuzumab

Bron voor de systematische literatuuranalyses was de Europese richtlijntekst met bijbehorende bijlagen (adaptatie). De opstellers van de Europese richtlijn zochten daartoe in de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane. De zoekverantwoording is weergegeven in appendix 2 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

De Nederlandse richtlijnwerkgroep verrichtte eind april 2018 een literatuursearch in de 'Cochrane Database

of Systematic Reviews', Medline en Embase naar systematische reviews waarin mogelijk recentere studies werden geïnccludeerd en/of studies over cladribine werden geïnccludeerd. Ter informatie: in de Europese richtlijn werd cladribine niet meegenomen. De Nederlandse werkgroep achtte echter informatie over de werkzaamheid en veiligheid van cladribine wenselijk. Er werd één systematische review gevonden (Filippini et al., 2017). Deze review bevatte geen recentere studies, wel één randomised controlled trial (RCT) over cladribine (Leist et al., 2014). Deze RCT voldeed aan de inclusiecriteria van de Europese richtlijn. De Nederlandse richtlijnwerkgroep heeft deze RCT daarom geïnccludeerd.

Nota bene: in de Europese richtlijn werden tevens zeven extensie-studies (Kinkel et al., 2006; Kappos et al., 2007; Kappos et al., 2009; Comi et al., 2013, 2017; Edan et al., 2014; Kappos et al., 2016) geïnccludeerd. Deze worden, zoals ook in de Europese richtlijn werd gedaan, kort besproken onder het kopje 'professioneel perspectief' en niet onder het kopje 'samenvatting literatuur'. Deze extensiestudies rapporteren onderzoeksresultaten over de vraag of de uitkomsten tussen vroeg en later behandelen verschillen. Voor cladribine heeft de Nederlandse richtlijnwerkgroep geen extensiestudies gevonden.

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel) • Lange termijn extensiestudies van geïnccludeerde RCTs
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met een eerste relapse ongeacht het aantal MRI laesies
Interventie	<p>Eerstelijnsmiddelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon-β /peginterferon-β • glatirameeracetaat • teriflunomide • dimethylfumaraat <p>Tweedelijnsmiddelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • fingolimod • natalizumab • ocrelizumab • cladribine (niet in Europese richtlijn opgenomen) <p>Derdelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab
Controle	<ul style="list-style-type: none"> • placebo

Type uitkomstmaten*	<p><u>1. Effectiviteit - klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • conversie naar klinisch definitieve MS (conversie tijdens follow-up; aantal conversies na follow-up) <p><u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieuwe T2 laesies • nieuwe of groter wordende T2 laesies • gadolinium aankleurende laesies <p><u>3. No Evidence of Disease Activity (NEDA)</u></p> <p><u>4. Tolereerbaarheid en veiligheid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • studieuitval vanwege bijwerkingen • studieuitval om willekeurige reden • stoppen medicatie vanwege bijwerkingen • mortaliteit
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • patiënten jonger dan 18 jaar • evaluatie van combinaties van geneesmiddelen • evaluatie van niet geregistreerde doseringen • studies met <10 deelnemers per studiearm • niet-Engelstalig

* Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs:

<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>.

Zes RCTs (Jacobs et al., 2000; Kappos et al., 2006; Comi et al., 2009, 2012; Miller et al., 2014; Leist et al., 2014) werden meegenomen in de literatuuranalyse. In appendix 3 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>) staan de redenen van exclusie van andere studies vermeld.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Barkhof et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997.
- Berger JR, Markowitz C. Deciding on the Best Multiple Sclerosis Therapy: Tough Choices. *JAMA Neurol.* 2018 Sep 17.
- Chard et al. MRI only conversion to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:176e179.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013; 19: 1074–1083.
- Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33–41.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–1511.
- Edan G, Kappos L, Montalban X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENE-FIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1183–1189.
- Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, Fredrikson S, Tramacere I, Scalfari A, Salanti G. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD012200.
- Gabelic et al. Prevalence of Radiologically Isolated Syndrome and White Matter Signal Abnormalities in Healthy Relatives of Patients with Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol* 35:106 –12 Jan 2014)
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
- Jokubaitis et al. Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome, *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2015
- Kappos L, Edan G, Freedman MS, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology* 2016; 87: 978–987.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–1249.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389–397.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Longterm effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987–997.
- Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66: 678–684.
- Kremer IEH, Evers SMAA, Jongen PJ, Hiligsmann M. Comparison of preferences of healthcare professionals and MS patients for attributes of disease-modifying drugs: A best-worst scaling. *Health Expect.* 2018 Feb;21(1):171-180.
- Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, Vermersch P, Casset-Semanaz F, Scaramozza M; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):257-67.
- Melendez-Torres GJ, Auguste P, Armoiry X, Maheswaran H, Court R, Madan J, Kan A, Lin S, Counsell C, Patterson J, Rodrigues J, Ciccarelli O, Fraser H, Clarke A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer

acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2017 Sep;21(52):1-352.

Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977–986.

Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012 Feb;11(2):157-69.

De Stefano et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Multiple Sclerosis Journal* 2018, Vol. 24(2) 214–221.

Thompson et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, Tintore et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis, *Brain* 2015.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017.

Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173.

Tintore M1, Rovira À2, Río J3, Otero-Romero S3, Arrambide G3, Tur C3, Comabella M3, Nos C3, Arévalo MJ3, Negrotto L3, Galán I3, Vidal-Jordana A3, Castelló J3, Palavra F3, Simon E3, Mitjana R2, Auger C2, Sastre-Garriga J3, Montalban X3.

Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74.

Wattjes et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients, *Nat. Rev. Neurol* 2015.

Ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS en behandelindicatie

Uitgangsvraag

Welke ziektemodulerende middelen te gebruiken bij patiënten met een eerste relapse én met een indicatie voor behandeling?

Aanbeveling

Bespreek met patiënt de keuzeopties voor ziektemodulerende therapie. In de afwegingen dienen de volgende factoren meegenomen te worden:

- patiënt voorkeuren
- prognostische factoren:
 - *klinisch prognostische factoren zijn:*
 - aantal relapses in het afgelopen jaar
 - ernst van relapses
 - mate van herstel
 - symptomen herleidbaar tot lokalisaties infratentorieel of myelum
 - *diagnostische prognostische factoren zijn:*
 - op MRI scan het aantal en grootte van T2 laesies op voor MS karakteristieke lokalisatie en aantal lokalisaties.
 - prognostisch ongunstig zijn:
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of myelum
 - unieke oligoclonale banden in liquor.
- comorbiditeit
- huidige of toekomstige zwangerschapswens
- veiligheid van een behandeling

Overweeg bij patiënten met een eerste relapse te starten met een over het algemeen veiliger maar minder effectieve ziektemodulerende therapie. Bespreek hierbij met de patiënt welke behandeldoelen en voorkeuren voor hem/haar het meest relevant zijn en neem deze mee in de uiteindelijke beslissing.

Overweeg bij patiënten met een eerste relapse op basis van een zeer actieve relapsing remitting MS direct te starten met een meer effectieve maar meer risicovolle ziektemodulerende therapie. Bespreek hierbij met de patiënt welke behandeldoelen en voorkeuren voor hem/haar het meest relevant zijn en neem deze mee in de uiteindelijke beslissing.

* klinisch en / of radiologisch

Behandel patiënten met alemtuzumab alleen in een centrum met uitgebreide expertise in MS behandeling. Alemtuzumab mag niet voorgeschreven worden aan mensen met een eerste relapse.

Behandel patiënten met een eerste relapse *niet* met mitoxantron tenzij het verwachte resultaat opweegt tegen de potentiële ernstige risico's en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Uit studies (Wilson et al., 2014; Bottomley et al., 2017; Utz et al., 2014) blijkt dat de keuze van een patiënt tussen de verschillende middelen hoofdzakelijk wordt bepaald door de volgende factoren:

- preventie van progressie van de ziekte,
- mate van klinische verbetering,
- de ernst van de bijwerkingen,
- de toedieningsweg en de toedieningsfrequentie

Volgens de richtlijncommissie verschillen patiënten in hun afweging van deze factoren omdat sommige patiënten bijvoorbeeld meer gewicht zullen toekennen aan de mate van klinische verbetering, terwijl andere patiënten de ernst van de bijwerkingen zwaarder zullen laten wegen. Het is daarom van belang met de patiënt de bijwerkingen, toedieningsweg en dergelijke te bespreken.

Professioneel perspectief

In onze analyses kon dimethylfumaraat niet meegenomen worden omdat er geen RCT uitgevoerd is bij mensen met een eerste relapse en behandeling met dimethylfumaraat. Volgens de huidige geldende McDonald criteria 2017 zullen de patiënten die in betrokken studies geïnccludeerd zijn deels nog voldoen aan de huidige diagnose CIS en voor een flink deel tegenwoordig relapsing remitting MS genoemd worden. Zoals besproken in de module 'Start ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS' is het advies om bij alle patiënten met een eerste relapse verdacht voor MS starten met een ziektemodulerende middel te overwegen. Gezien de balans tussen effectiviteit en veiligheid (Klotz et al., 2019) gecombineerd met kennis over natuurlijk ziektebeloop na een eerste relapse (Chard et al., 2011, Tintore et al., 2015) is het advies om bij patiënten die voldoen aan de McDonald 2017 criteria voor CIS te overwegen te starten met een eerstelijnsmiddel voor MS. Bij zeer actieve ziekte (zie Definitie en begrippen) of zwaarwegend prognostisch ongunstige factoren kan gekozen worden voor direct hoog-effectieve (tweedelijns-) therapie. Voor de behandeling van patiënten met een eerste relapse die voldoen aan de diagnose relapsing remitting MS wordt verwezen naar de module "Relapsing remitting MS en ziektemodulerende middelen". Filippini et al. (2017) heeft de resultaten van de netwerk meta-analyse als volgt samengevat: "We found no differences between the included drugs with respect to the hazard of conversion to CDMS. Interferon beta-1a (Rebif®) and teriflunomide were associated with fewer dropouts because of AEs compared with interferon, beta-1b, cladribine and glatiramer acetate (but...) with substantial uncertainty".

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Ad effectiviteit:

Volgens de werkgroep verschillen de verschillende eerstelijnsmiddelen onderling niet of nauwelijks in hun effect op conversie naar klinische definitieve MS. Het tweedelijnsmiddel cladribine laat een groter effect zien dan alle eerstelijnsmiddelen. De werkgroep gaat er van uit dat bij deze patiëntengroep ook de niet

onderzochte tweedelijnsmiddelen effectiever zijn dan de eerstelijnsmiddelen.

Ad stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen:

Volgens de werkgroep verschillen de genoemde eerstelijnsmiddelen onderling niet of nauwelijks in hun effect op stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen. Het tweedelijnsmiddel heeft een wat groter effect, maar dit wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Volgens de werkgroep zijn de verschillen tussen de genoemde eerstelijnsmiddelen in hun effect op stoppen met studiedeelname vanwege bijwerkingen niet klinisch relevant.

De werkgroep meent dat er niet of nauwelijks verschil lijkt te bestaan in de netto-baten (balans van gewenste en ongewenste effecten) tussen de eerstelijnsmiddelen. De netto-baten zijn echter onzeker gegeven de (zeer) lage kwaliteit van bewijs.

Kosten en middelen

Informatie over kosteneffectiviteit op basis van Nederlandse studies is volgens de richtlijncommissie niet beschikbaar. Voor CIS-patiënten in het Verenigd Koninkrijk blijkt van de vier ziektemodulerende middelen – interferon β -1a, peginterferon β -1a, interferon β -1b en glatirameeracetaat – glatirameeracetaat het meest kosteneffectief (Melendez-Torres et al., 2017). In welke mate deze resultaten te extrapoleren zijn naar de Nederlandse situatie is ongewis.

De aanbevelingen sluiten (grotendeels) aan op de bestaande praktijk en zullen dan ook waarschijnlijk niet of nauwelijks leiden tot toename van de kosten.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

In het kader van haalbaarheid: alle genoemde eerstelijns middelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat) worden vergoed voor relapsing remitting MS. Volgens het huidige vergoedingsstelsel worden alleen interferon- β en glatirameeracetaat vergoed voor patiënten met een CIS. Volgens de nieuwe McDonald criteria (2017) zal de diagnose relapsing remitting MS sneller gesteld worden dan volgens de oude criteria. Cladribine en fingolimod worden alleen vergoed als een eerstelijns middel niet voldoende effectief is.

Alle genoemde eerstelijns middelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat) worden vergoed voor relapsing remitting MS. Volgens het huidige vergoedingsstelsel worden alleen interferon- β en glatirameeracetaat vergoed voor patiënten met een CIS. Volgens de nieuwe McDonald criteria (2017) zal de diagnose relapsing remitting MS sneller gesteld worden dan volgens de oude criteria. Patiënten die aan de huidige criteria van CIS voldoen komen volgens de geldende vergoedingsregels alleen in aanmerking voor interferon- β en glatirameeracetaat. Voor patiënten is dat niet aanvaardbaar. De werkgroep is van mening dat CIS patiënten met een indicatie voor start behandelen tot alle eerstelijns ziektemodulerende middelen toegang moeten hebben.

Rationale

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat ziektemodulerende middelen het ontwikkelen van klinisch definitieve MS kunnen vertragen. Eerstelijnsmiddelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide en dimethylfumaraat) zijn het eerst aangewezen omdat deze minder

risicovol zijn dan tweedelijnsmiddelen (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab en cladribine). Bij een eerste relapse op basis van een zeer actieve relapsing remitting MS weegt de grotere effectiviteit van tweedelijnsmiddelen echter zwaarder dan de grotere bijwerkingen van tweedelijnsmiddelen.

Onderbouwing

Achtergrond

In de module 'Start ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS' zijn de effectiviteit en veiligheid van ziektemodulerende middelen in vergelijking met placebo bij een eerste relapse besproken, voor zover daarover een RCT is gepubliceerd. In deze paragraaf wordt nagegaan welke van de verschillende eerstelijns, tweedelijns of derdelijns ziektemodulerende middelen bij patiënten met een eerste relapse en een indicatie voor behandeling een klinisch relevant gunstig of ongunstig effect hebben.

Definities

(Peg)interferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide en dimethylfumaraat zijn eerstelijns ziektemodulerende middelen voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen met relapsing remitting MS. Interferon- β en glatirameeracetaat zijn in Nederland ook formeel geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een eerste relapse. Omdat in lijn met de McDonald 2017 criteria nogal wat patiënten na een eerste relapse voldoen aan de diagnose relapsing remitting MS kan over het algemeen in de praktijk na een eerste relapse gekozen worden tussen alle eerstelijns middelen. Uit studies blijkt dat deze middelen gemiddeld genomen minder effectief zijn dan tweedelijns ziektemodulerende middelen maar aan de andere kant ook gemiddeld genomen minder risicovol qua bijwerkingenprofiel.

Natalizumab, fingolimod, ocrelizumab en cladribine zijn tweedelijns ziektemodulerende middelen voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen met relapsing remitting MS. Alemtuzumab is een derdelijns ziektemodulerend middel. Ten opzichte van de eerstelijns ziektemodulerende middelen zijn tweede- en derdelijns middelen effectiever maar in principe ook risicovoller qua bijwerkingen profiel.

Conclusies

<p>Hoog tot laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Tijd tot conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose (tijdens en na follow-up) voor patiënten met een eerste relapse</i></p> <p>Gebbruik van teriflunomide, interferon-β/peginterferon-β, glatirameeracetaat of cladribine laat bij patiënten met een eerste relapse voor de conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose een vermindering van het risico zien met meer dan 40% (hazard ratio) in vergelijking met placebo (kwaliteit van bewijs: voor interferon-β/peginterferon-β en glatirameeracetaat ligt het werkelijke effect [waarschijnlijk] dicht bij het geschatte effect, voor teriflunomide en cladribine kan het werkelijke effect aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Miller et al., 2014; Leist et al., 2014; Comi et al., 2012; Comi et al., 2009; Kappos et al., 2006</i></p>
---	--

<p>Laag tot zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen door patiënten met een eerste relapse</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide en interferon-β/peginterferon-β laat bij patiënten met een eerste relapse voor stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen een vermindering van het relatieve risico zien met maximaal 9% en een risicoverschil van maximaal 8 patiënten per 1000; voor cladribine is er evenwel een toename van het relatieve risico, namelijk met 100% en 300%, afhankelijk van de dosering (3.5 of 5.25 mg/kg), en een risicoverschil van 24 respectievelijk 74 patiënten meer per 1000 in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: voor alle middelen geldt dat het werkelijke effect (waarschijnlijk) aanzienlijk verschilt van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Miller et al., 2014; Leist et al., 2014; Kappos et al., 2006; Jacobs et al., 2000</i></p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen door patiënten met een eerste relapse</i></p> <p>Gebruik van interferon-β/peginterferon-β of glatirameeracetaat laat bij patiënten met een eerste relapse voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 100% tot bijna 250% en een risicoverschil van van 20 (interferon) tot 41 patiënten (glatirameeracetaat) meer per 1000 in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: voor deze middelen geldt dat het werkelijke effect aanzienlijk kan verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Comi et al., 2012; Comi et al., 2009; Kappos et al., 2006</i></p>
<p>Laag tot zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Mortaliteit bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide, interferon-β/peginterferon-β en cladribine laat bij patiënten met een eerste relapse voor mortaliteit geen verschil zien (RR 1.0) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: voor deze middelen geldt dat het werkelijke effect aanzienlijk kan verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Leist et al., 2014; Miller et al., 2014; Comi et al., 2012; Jacobs et al., 2000</i></p>

Samenvatting literatuur

De klinische en niet-klinische effectiviteit en de tolereerbaarheid en veiligheid van de volgende eerstelijns- en tweedelijns middelen worden hieronder beoordeeld wat betreft aan- of afwezigheid van een klinisch relevant effect: interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide (eerstelijns middelen) en cladribine (tweedelijns middel).

Dimethylfumaraat is het enige eerstelijnsmiddel dat niet onderzocht is middels een RCT bij patiënten na een eerste relapse verdacht voor MS, waardoor het niet meegenomen kon worden in onderstaande samenvatting. Cladribine is het enige tweedelijnsmiddel dat is onderzocht bij patiënten met een eerste relapse én met een indicatie voor behandeling. Een vergelijking met andere tweedelijnsmiddelen is dan ook niet mogelijk. Met name die specifieke uitkomstmaten worden besproken die zowel voor interferon, glatirameeracetaat, teriflunomide als cladribine werden onderzocht.

Klinische effectiviteit

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose (tijdens follow-up)

Uit de gegevens in tabel 1 komt naar voren dat de effectgroottes van alle eerstelijnsmiddelen ((peg-)interferon- β , glatirameeracetaat en teriflunomide) en het tweedelijnsmiddel cladribine voor de tijd tot conversie naar klinische definitieve multiple sclerose klinisch relevant zijn. De kwaliteit van bewijs varieert van hoog tot laag.

Tabel 1 Tijd tot conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (Hazard Ratio; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een vermindering van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Glatirameeracetaat	0.55 (0.40; 0.76)	Redelijk
Interferon- β / peginterferon- β	0.49 (0.38; 0.64)	Hoog
Teriflunomide	0.57 (0.38; 0.87)	Laag
<i>Tweedelijns middelen met een vermindering van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Cladribine (3.5 mg/kg)	0.33 (0.21; 0.51)	Laag
Cladribine (5.25 mg/kg)	0.38 (0.25; 0.58)	Laag

*geen data voor dimethylfumaraat, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Bron: de module 'Start ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS'.

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose (na follow-up)

De gegevens in tabel 2 – alleen voor teriflunomide en interferon- β /peginterferon- β werden relatieve risico's naast hazard ratio's gerapporteerd – komt naar voren dat beide middelen een klinisch relevant effect hebben.

Tabel 2 Conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijnsmiddelen met vermindering van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Interferon- β / Peginterferon- β	0.71 (0.61; 0.82)	Redelijk
Teriflunomide	0.64 (0.44; 0.92)	Laag

*geen data voor glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen, en cladribine.

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Bron: de module 'Start ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS'.

Effectiviteit niet-klinisch

Voor de uitkomstmaten nieuwe T2 laesies, nieuwe of groter wordende T2 laesies en gadolinium aankleurende laesies, voor zover op exact dezelfde wijze geoperationaliseerd, waren niet minimaal twee studies beschikbaar voor een vergelijking.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Geen studie evalueerde NEDA.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval of stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen

De gegevens in tabel 3 laten voor de eerstelijnsmiddelen interferon- β /peginterferon- β en teriflunomide geen klinisch relevant effect zien voor stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen. Het tweedelijns middel cladribine daarentegen laat een klinisch relevant effect zien.

-

Tabel 3 Stoppen medicatie vanwege bijwerkingen*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een toename of vermindering van het relatieve risico met minder 25%</i>		
Interferon- β / Peginterferon- β	0.98 (0.87; 1.09)	Zeer laag
Teriflunomide	0.91 (0.49; 1.70)	Laag
<i>Tweedelijns middelen met toename van het relatieve risico met meer 25%</i>		
Cladribine	2.0 (0.70; 5.75)	Zeer laag

**geen data voor de eerstelijnsmiddelen glatirameeracetaat, dimethylfumaraat en voor de tweedelijnsmiddelen fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen.*

***gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.*

Bron: de module 'Start ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS'.

De gegevens in tabel 4 laten voor de eerstelijnsmiddelen interferon- β /peginterferon- β en glatirameeracetaat een klinisch relevant effect op stoppen vanwege bijwerkingen zien.

-

Tabel 4 Studieuitval vanwege bijwerkingen*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een toename van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Interferon- β / Peginterferon- β	2.17 (0.16; 28.82)	Laag
Glatirameeracetaat	3.43 (1.14; 10.26)	Laag

**geen data voor de eerstelijnsmiddelen teriflunomide, dimethylfumaraat en voor de tweedelijnsmiddelen fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen, en cladribine.*

***gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.
Bron: de module 'Start ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS'.*

Mortaliteit

De gegevens in tabel 5 laten voor geen van de middelen – interferon- β /peginterferon- β , teriflunomide en cladribine – een klinisch relevant ongunstig effect zien.

Tabel 5 Mortaliteit*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een toename of vermindering van het relatieve risico met minder dan 25%</i>		
Interferon- β / Peginterferon- β	1.00 (0.99; 1.02)	Laag
Teriflunomide	1.01 (0.99;1.02)	Laag
<i>Tweedelijns middelen met een toename of vermindering van het relatieve risico met minder dan 25%</i>		
Cladribine	1.00 (niet te berekenen)***	Zeer laag

**geen data voor de eerstelijnsmiddelen glatirameeracetaat, dimethylfumaraat en voor de tweedelijnsmiddelen fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen.*

***gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.*

**** noch in de cladribine- noch in de placebogroep werden sterfgevallen gezien.*

Bron: de module 'Start ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS'.

Kwaliteit van bewijs

Tijd tot conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose (tijdens follow-up); tijd tot conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose (na follow-up); stoppen medicatie of studieuitval vanwege bijwerkingen; mortaliteit

Zie de module '[Start ziektemodulerende middelen bij eerste relapse MS](#)' voor nadere toelichting op beoordeling van de kwaliteit van bewijs.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Welke eerstelijns, tweedelijns en derdelijnsmiddelen hebben een klinisch relevant gunstig of ongunstig effect (vermindering of toename van het relatieve risico met 25% of meer) bij patiënten met een eerste relapse (ongeacht of zij voldoen aan de criteria voor definitieve MS) én met een indicatie voor ziektemodulerende behandeling?

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel) • Lange termijn extensiestudies van geïnccludeerde RCTs
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met een eerste relapse ongeacht het aantal MRI laesies
Interventie	<p>Eerstelijnsmiddelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon-β /peginterferon-β • glatirameeracetaat • teriflunomide • dimethylfumaraat <p>Tweedelijnsmiddelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • fingolimod • natalizumab • ocrelizumab • cladribine (niet in Europese richtlijn opgenomen) <p>Derdelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab
Controle	<ul style="list-style-type: none"> • Vergelijking van de verschillende middelen ten opzichte van een drempelwaarde voor klinische relevantie (toename of afname van het relatieve risico met 25%). Bij een verwacht gunstig effect (c.q. vermindering van een risico wordt verwacht) correspondeert dit met een relatief risico van 0.75 en bij een verwacht ongunstig effect (c.q. toename van een risico wordt verwacht) met een relatief risico van 1.25.

Type uitkomstmaten*	<p><u>1. Effectiviteit - klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • conversie naar klinisch definitieve MS (conversie tijdens follow-up; aantal conversies na follow-up) <p>-</p> <p><u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieuwe T2 laesies • nieuwe of groter wordende T2 laesies • gadolinium aankleurende laesies <p><u>3. No Evidence of Disease Activity (NEDA)</u></p> <p>-</p> <p><u>4. Tolereerbaarheid en veiligheid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • studieuitval vanwege bijwerkingen • studieuitval om willekeurige reden • stoppen medicatie vanwege bijwerkingen • mortaliteit
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • patiënten jonger dan 18 jaar • evaluatie van combinaties van geneesmiddelen • evaluatie van niet geregistreerde doseringen • studies met <10 deelnemers per studiearm • niet-Engelstalig

*Dit zijn de uitkomstmaten die voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend) zijn. Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs:

<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>.

Zes RCTs (Jacobs et al., 2000; Kappos et al., 2006; Comi et al., 2009, 2012; Leist et al., 2014; Miller et al., 2014) werden meegenomen in de literatuuranalyse. In appendix 3 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>) staan de redenen van exclusie van andere studies vermeld. *In deze studies is het effect van behandeling in CIS-patiënten beschreven. Deze studies zijn gestart voor de revisie van de McDonald criteria. Daarom zal een deel van de in de CIS-patiënten uit de hieronder beschreven studies nu (met de gereviseerde McDonald criteria) de diagnose RR-MS krijgen.*

Nota bene: in de Europese richtlijn werden zeven extensie-studies geïnccludeerd (Kinkel et al., 2006; Kappos

et al., 2007; Kappos et al., 2009; Comi et al., 2013, 2017; Edan et al., 2014; Kappos et al., 2016). In deze studies werd nagegaan of vroeg in plaats van later starten met medicatie gunstige effecten had. In de Europese richtlijn werd daaraan één alinea gewijd. Deze alinea is terug te vinden onder het kopje professioneel perspectief.

Ter informatie: in de review van Filippini et al. (2017) (zie de module 'Radiologically Isolated Syndrome') werd een netwerk meta-analyse verricht. De resultaten daarvan worden niet meegenomen in onderstaande samenvatting van de literatuur. Volgens de Nederlandse werkgroep hebben deze geen toegevoegde waarde omdat ze berusten op indirecte vergelijkingen.^[1]

[1] Filippini et al. (2017) schrijven op pag. 22: "To examine the comparative effect of one disease-modifying drug against another we considered the results from the NMA (network meta-analysis) of RCTs. Evidence was scarce and the assumptions underlying NMA impossible to evaluate"; op pag. 23-24: "Note that we were unable to evaluate the transitivity assumption because few studies and only indirect comparisons (for time to conversion to CDMS; withdrawing from the study or discontinuing the drug for any reason) were available, and hence NMA results have (very) low credibility". In de overwegingen onder professioneel perspectief wordt de conclusie vermeld van de netwerk meta-analyse.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bottomley C, Lloyd A, Bennett G, Adlard N. A discrete choice experiment to determine UK patient preference for attributes of disease modifying treatments in Multiple Sclerosis. *J Med Econ.* 2017 Aug;20(8):863-870.

Chard et al. MRI only conversion to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:176e179.

Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33–41.

Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–1511.

Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013; 19: 1074–1083.

Edan G, Kappos L, Montalban X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1183–1189.

Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, Fredrikson S, Tramacere I, Scalfari A, Salanti G. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD012200.

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.

- Kappos L, Edan G, Freedman MS, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology* 2016; 87: 978–987.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389–397.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Longterm effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987–997.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–1249.
- Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66: 678–684.
- Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019 Apr 1;12:1756286419836571.
- Kremer IEH, Evers SMAA, Jongen PJ, Hiligsmann M. Comparison of preferences of healthcare professionals and MS patients for attributes of disease-modifying drugs: A best-worst scaling. *Health Expect.* 2018 Feb;21(1):171-180.
- Melendez-Torres GJ, Auguste P, Armoiry X, Maheswaran H, Court R, Madan J, Kan A, Lin S, Counsell C, Patterson J, Rodrigues J, Ciccarelli O, Fraser H, Clarke A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2017 Sep;21(52):1-352.
- Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977–986. Nov;7(6):263-75.
- Tintore M1, Rovira À2, Río J3, Otero-Romero S3, Arrambide G3, Tur C3, Comabella M3, Nos C3, Arévalo MJ3, Negrotto L3, Galán I3, Vidal-Jordana A3, Castelló J3, Palavra F3, Simon E3, Mitjana R2, Auger C2, Sastre-Garriga J3, Montalban X3. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74.
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381.
- Utz KS, Hoog J, Wentrup A, Berg S, Lämmer A, Jainsch B, Waschbisch A, Lee DH, Linker RA, Schenk T. Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014
- Wilson L, Loucks A, Bui C, Gipson G, Zhong L, Schwartzburg A, Crabtree E, Goodin D, Waubant E, McCulloch C. Patient centered decision making: use of conjoint analysis to determine risk-benefit trade-offs for preference sensitive treatment choices. *J Neurol Sci.* 2014 Sep 15;344(1-2):80-7.

Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij eerste relapse MS

Uitgangsvraag

Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met een eerste relapse die onder behandeling zijn?

Aanbeveling

Zodra er klinisch en/of radiologisch sprake is van nieuwe ziekteactiviteit dan is er zeker sprake van relapsing remitting MS. Zie voor de te volgen behandelstrategie aanbevelingen relapsing remitting MS.

Overwegingen

Na start met een ziektemodulerend middel hoort klinische en radiologische monitoring plaats te vinden volgens de afspraken zoals beschreven in de module relapsing remitting MS. Zodra klinisch en/of radiologisch sprake is van nieuwe ziekteactiviteit en er op minimaal twee lokalisaties karakteristiek voor MS in het centrale zenuwstelsel ziekteactiviteit is of heeft plaatsgevonden kan bij betreffende patiënt spreiding in tijd en plaats worden aangetoond en voldoet patiënt in deze nieuwe situatie met zekerheid aan de diagnose relapsing remitting MS. Onder klinisch ziekteactiviteit wordt verstaan een relapse. Bij radiologische ziekteactiviteit zijn er gadolinium aankleurende en/of nieuwe en/of groter wordende T2 laesies. Voor verdere overwegingen zie de module 'Relapsing remitting MS'.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Behandelstrategie voor bijwerkingen en veiligheidsaspecten bij eerste relapse MS

Uitgangsvraag

Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met een eerste relapse in het geding is?

Aanbeveling

Indien er sprake is van bijwerkingen waardoor de veiligheid van de behandeling in het geding is

Overweeg om het huidige middel (tijdelijk) te staken en/of te switchen naar een ander middel. Weeg hierbij de volgende factoren af:

- de mate van ziekteactiviteit
- de bijwerkingen
- comorbiditeit
- de wensen en voorkeuren van patiënt
- eventuele zwangerschapswens

Indien gekozen wordt voor switchen naar ander middel

Maak op basis van de volgende factoren de keuze voor het specifieke ziektemodulerende middel:

- de mate van ziekteactiviteit
- de bijwerkingen
- comorbiditeit
- de wensen en voorkeuren van patiënt
- eventuele zwangerschapswens

Zie de module '[Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie](#)' over relapsing remitting MS voor de specifieke bijwerkingen en adviezen per middel.

Overwegingen

Rondom en na start met een ziektemodulerend middel hoort de zorgverlener patiënt te informeren over eventuele bijwerkingen en lang termijn veiligheidsaspecten van het betreffende medicijn. In lijn met wetenschappelijke literatuur en geldende richtlijnen hoort monitoring plaats te vinden gericht op veiligheid en potentiële bijwerkingen. De frequentie en wat er gecontroleerd en nagevraagd dient te worden verschilt tussen de verschillende ziektemodulerende middelen. Voor details van elk betreffend ziektemodulerend middel zie verder de module '[Relapsing remitting MS](#)'. Indien de veiligheid voor de patiënt door behandeling met het betreffende ziektemodulerend middel in het geding is dient (tijdelijk) staken en/of switchen naar een ander middel overwogen te worden waarbij verschillende factoren een rol spelen. De keuze wat voor de individuele patiënt in genoemde situatie de beste optie is wordt mede bepaald door de mate van ziekteactiviteit, de soort ontstane bijwerkingen, co-morbiditeit, wensen en voorkeuren van patiënt en eventuele zwangerschapswens.

Voor verdere overwegingen zie de module 'Relapsing remitting MS'.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Langetermijn behandeling bij eerste relapse MS

Uitgangsvraag

Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met een eerste relapse eruit te zien?

Aanbeveling

Zolang patiënten na een eerste relapse klinisch en radiologisch stabiel zijn op een ziektemodulerende middel en geen onacceptabele bijwerkingen hebben

Continueer het huidige middel.

Evalueer met patiënt jaarlijks of relapses zijn geweest. Indien niet dan kan met het huidige middel gecontinueerd worden.

Monitor patiënt met behulp van een MRI:

- In de eerste twee jaar na start behandeling:
 - Verricht 3-12 maanden na start behandeling een rebaseline MRI hersenen met contrast.
 - Verricht minimaal een keer per jaar een MRI hersenen waarvan de rebaseline MRI met contrast. Alle vervolg monitoring MRI scans kunnen zonder contrast verricht worden.
- Na de eerste twee jaar na start behandeling:
 - De frequentie van MRI monitoring wordt bepaald door het gebruikte ziektemodulerende middel. Verricht echter minimaal elke 5 jaar een MRI hersenen.
 - MRI hersenen zonder contrast is in principe voldoende.

Indien patiënt in het afgelopen jaar een relapse heeft gehad

Zie de module 'Relapsing remitting MS'.

Indien nieuw ontstane klachten in het myelum gelokaliseerd worden

Overweeg tevens een MRI zonder contrast van het myelum.

Bij langzame ziekteprogressie zonder klinische en radiologische inflammatoire ziekteactiviteit

Overweeg staken met het ziektemodulerende middel. Zie hiervoor de module 'Langetermijn behandeling bij secundair progressieve MS'.

Overwegingen

Het primaire doel van behandeling met ziektemodulerende therapie is om nieuwe ziekteactiviteit en ziekteprogressie te voorkomen. Na start met een ziektemodulerend middel hoort klinische en radiologische monitoring plaats te vinden, zie hiervoor verder de module 'Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie'. Deze monitoring is gericht op effectiviteit, eventuele bijwerkingen, lange termijn veiligheidsaspecten, wensen en voorkeuren van de patiënt en veranderingen in de situatie van patiënt zoals bijvoorbeeld zwangerschapswens waardoor de keuze voor het betreffende middel opnieuw overwogen dient te worden waarbij besproken wordt of continueren, (tijdelijk) staken dan wel switchen de beste optie is.

Evalueer minimaal een keer per jaar of er relapses zijn geweest. Uit data van de RCTs blijkt dat ongeveer drie maanden na start van een ziektemodulerend middel het middel werkzaam zou moeten zijn. Verricht om die reden drie tot twaalf maanden na start behandeling een MRI hersenen met contrast. Deze scan dient als een rebaseline MRI. In de eerste twee jaar na start van een ziektemodulerend middel is het advies om minimaal een keer per jaar een MRI hersenen te verrichten waarvan de rebaseline MRI met contrast hoort te zijn, de vervolg scans worden verder in principe zonder contrast verricht. Twee jaar na start met het huidige ziektemodulerende middel hangt de frequentie van MRI monitoring af van het gebruikte middel. Zie voor verdere details ten aanzien van adviezen voor de individuele middelen verder in de module over relapsing remitting MS (module '[Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie](#)'). Frequentie en wat er gemonitord dient te worden ten aanzien van potentiële bijwerkingen en veiligheidsaspecten is ook per middel verschillend, zie hiervoor de module relapsing remitting MS (module '[Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie](#)'). Indien patiënt onder een ziektemodulerend middel ziekteprogressie bemerkt zonder relapses en radiologische activiteit dient ook het continueren van het huidige middel dan wel staken overwogen en besproken te worden. Zie hiervoor verder in de modules '[Langetermijn behandeling bij relapsing remitting MS](#)' en '[Langetermijn behandeling bij secundair progressieve MS](#)' over lange termijn behandeling bij relapsing remitting- en secundair progressieve MS.

Voor verdere overwegingen zie de modules '[Relapsing remitting MS](#)' en '[Secundair progressieve MS](#)'.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Behandeling van patiënten met relapsing remitting MS

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Start ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS
- Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie
- Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij relapsing remitting MS
- Behandelstrategie voor bijwerkingen en veiligheidsaspecten bij relapsing remitting MS
- Langetermijn behandeling bij relapsing remitting MS

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Start ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten met relapsing remitting MS is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?

Aanbeveling

Adviseer aan alle patiënten met actieve relapsing remitting MS in het afgelopen jaar te starten met een ziektemodulerend middel.

Overweeg initieel een afwachtend beleid* bij:

- alle patiënten die het afgelopen jaar geen actieve relapsing remitting MS hebben
- bij patiënten met gunstige prognostische factoren

Betrek bij de indicatiestelling voor behandeling met een ziektemodulerend middel de volgende factoren:

- Klinisch prognostische factoren:
 - ernst van relapse
 - mate van herstel
 - symptomen herleidbaar tot lokalisaties infratentorieel of myelum
- Klinisch gunstige factoren:
 - 1 relapse in de eerste 5 jaar ziekte
 - EDSS-score ≤ 2 na 5 jaar follow-up
- Diagnostische ongunstig prognostische factoren:
 - op MRI scan hersenen een groot aantal (10 of meer) of een groot volume van T2- laesies op voor MS karakteristieke locaties
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of myelum
 - unieke oligoclonale banden in liquor
- Vroeg starten met een ziektemodulerend middel is een gunstig prognostische factor voor ziektebeloop
- Zwangerschapswens op korte termijn (binnen een jaar).

Bespreek met de patiënt diens overwegingen voor het wel of niet starten van medicatie en kom samen tot een besluit.

Bij afwachtend beleid monitor de patiënt klinisch en radiologisch met MRI hersenen bij 3 en 12 maanden.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Er is volgens de richtlijncommissie grote variatie in de voorkeuren van patiënten wat behandelen versus niet behandelen betreft. Shared-decision making is dan ook aangewezen. Shared-decision making is een

overlegmodel waarin de behandelend arts patiënten helpt te bepalen wat de beste therapie is die hun waarden en voorkeuren belichaamt (Berger & Markowitz, 2018).

Ter info: in het onderzoek van Kremer et al. (2018), een Nederlandse studie, onderzocht men welke aspecten belangrijk zijn in de keuze van ziektemodulerende middelen. Hiervoor liet men neurologen, verpleegkundigen en patiënten dezelfde 27 aspecten scoren. De top 3 waren: effect op ziekteprogressie, effect op kwaliteit van leven en effect op relapse. Voor het aspect veiligheid verschilde de score: veiligheid scoorde op de vierde plaats bij neurologen en MS-verpleegkundigen en plaats acht bij patiënten. De gerapporteerde informatie had betrekking op de gemiddelde patiënt.

Professioneel perspectief

De aanbevelingen in deze module zijn gebaseerd op de klinische en radiologische parameters zoals deze in de geadapteerde richtlijn van de Europese werkgroep zijn meegenomen. Hersenatrofie gemeten met MRI wordt in verschillende klinische trials als eindpunt meegenomen. Hoewel deze parameter op groepsniveau verschillen tussen behandelarmen laat zien, heeft deze een grote interindividuele variatie en is derhalve (nog) niet bruikbaar als parameter in de dagelijkse klinische praktijk (Tur et al., 2018). Derhalve komt deze uitkomstmaat door de commissie in deze richtlijn niet aan bod. In de Europese richtlijn worden belangrijke uitkomstmaten als kwaliteit van leven en effect op cognitieve beperking niet gerapporteerd.

Verschillende fase 2 en 3 studies onderzochten cognitief functioneren met de Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT, een onderdeel binnen de MSFC) en de Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N). Deze studies (Kalb et al., 2018) laten gemengde resultaten zien, wat waarschijnlijk aan korte follow-up duur en methodologische problemen te wijten is. Een recent Multiple Sclerosis Society expert panel adviseerde de Symbol Digit Modalities Test (SDMT) in trial designs mee te nemen om hier extra licht op te werpen (Kalb et al., 2018).

Tur et al. (2018) inventariseerden in een recent review de MS specifieke kwaliteit van leven meetinstrumenten die gebruikt zijn in klinische trials zoals de 29-items MS impact scale (MSIS-29), Patient-reported indices in MS (PRIMUS), en MS Quality of Life-54 (MSQoL-54). De MSIS-29 is niet als uitkomstmaat gebruikt in vergelijkende studies tussen immunomodulerende therapie en placebo in relapsing remitting MS. Kappos et al. (2006) rapporteren zonder data te tonen dat in de BENEFIT studie de MSQoL-54 in essentie niet veranderde tijdens follow-up van mensen met een klinisch geïsoleerd syndroom en geen verschillen liet zien tussen interferon- β -1a en placebo groep. Calabresi et al. (2014) rapporteerden in de Freedoms II studie geen verschil in PRIMUS of MSQoL-54 tussen fingolimod en placebo-behandelde mensen met relapsing remitting MS. Hoewel meer studies naar niet MS-specifieke kwaliteit van leven gekeken hebben, bieden deze data volgens de commissie onvoldoende ondersteuning voor uitspraken over het effect van ziektemodulerende therapieën over MS-specifieke kwaliteit van leven.

Starten of *watchful waiting*:

Er zijn in verschillende onbehandelde MS cohorten subgroepen geïdentificeerd met een gunstig beloop van hun MS. De gerapporteerde proporties relapse-onset patiënten met een EDSS <3 - ≤ 4 na 10-15 jaar follow-up varieert van 26-37.6% met een uitschieter naar 80% (Reynders et al., 2017). Deze subgroepen werden vooral gekarakteriseerd door jonge vrouwen met 1 relapse in de eerste 5 jaar van hun ziekte en een EDSS-score ≤ 2

na 5 jaar vervolg. Omgekeerd lijken dus vooral patiënten met actieve ziekte en progressie at-risk voor accumulatie van beperking. Dit wordt ondersteund door longitudinale cohortstudies, waarin de volgende voorspellers van blijvende beperking geïdentificeerde werden: aantal cerebrale T2 laesies bij begin van ziekte, aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies op moment van diagnose, laesies die infratentorieel en in het myelum gelokaliseerd zijn, piramidale verschijnselen. Het gebruik van ziektemodulerende therapie was in deze cohorten geassocieerd met een lagere kans op blijvende invaliditeit (Barkhof et al., 1997; Jokubaitis et al., 2015; Wattjes et al., 2015; Thompson et al., 2017; Tintoré et al., 2015). Hiermee kan behandeling van actieve ziekte in MS de kans op progressieve beperking en progressieve ziekte wellicht verminderen, al is dit nog nooit aangetoond in fase 3 registratie studies. Enige ondersteuning kan gevonden worden in studies naar het natuurlijk beloop van MS. In niet met ziektemodulerende behandelde relapse-onset cohorten wordt een life-time risico van 50% op secundair progressieve MS beschreven (Tedeholm et al., 2015; Tremlett et al., 2008; Eriksson et al., 2003; Debouverie et al., 2009). In behandelde cohorten ligt deze puntschatting lager: mogelijk een life-time risico van 15-30% (Thompson et al., 2018; Lorscheider et al., 2016; Cree et al., 2016; Trojano et al., 2007). De interpretatie van deze cijfers wordt echter bemoeilijkt door de verschillende definities van secundair progressieve MS.

De commissie vindt dat, indien er geen aanwijzingen zijn voor actieve ziekte in het afgelopen jaar, initieel een afwachtend beleid tot de behandelmogelijkheid hoort. Behalve waarden en voorkeuren van de patiënt (zie hierboven), evenals mogelijke nadelige effecten van behandeling (zie hieronder) kunnen ook praktische overwegingen zoals een zwangerschapswens <1 jaar een rol spelen. Indien ervoor gekozen wordt om niet te starten met een ziektemodulerend middel dan is het advies om klinisch en radiologisch de patiënt te monitoren door o.a. na 3 en 12 maanden na diagnose een MRI hersenen ip zonder contrast te herhalen en op basis van de nieuw verkregen gegevens nogmaals het gekozen beleid te evalueren (Wattjes et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients).

Vroeg of laat starten

Indien er wel aanwijzingen voor actieve ziekte zijn, hebben verschillende studies onderzocht of het behandelen versus wachten met therapie van invloed op eerder genoemde eindpunten is. Extensiestudies waren beschikbaar voor 4 trials met interferon- β . Deze studies lieten zien dat vroeg starten ten opzichte van laat starten leidde tot een lagere annualized relapse rate, minder nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 2 en 4 jaar (Kieseier et al., 2015; PRISMS-4, 2001), en geringer aantal studiedeelnemers met verslechterde invaliditeit na een follow-up duur van 2 en 8 jaar (Kieseier et al., 2015; Kappos et al., 2006). Na een follow-up duur van 16 jaar was er weinig verschil tussen de verschillende behandel groepen in de mate van invaliditeit, het aantal studiedeelnemers die een EDSS-score van 6 haalden, of het aantal studiedeelnemers die converteerden naar secundair progressieve MS (Ebers et al., 2010).

De enige extensiestudie over glatirameeracetaat met ongeveer 6 jaar follow-up data toont dat de deelnemers die in de studie bleven (ca 80%) persistent een lage annualized relapse rate hielden en ongeveer 70% geen toename in EDSS score (Johnson et al., 2000).

In de enige extensiestudie over teriflunomide was er na een follow-up duur van 9 jaar weinig verschil tussen vroeg en later starten wat betreft de annualized relapse rate, terwijl het percentage studiedeelnemers met verslechterde invaliditeit lager was in de groep die vroeg startte (O'Connor et al., 2016).

Ten aanzien van dimethylfumaraat rapporteerde één extensiestudie na een follow-up duur van 5 jaar dat er weinig verschil was tussen de groepen die vroeg en later startten wat betreft de annualized relapse rate, terwijl het percentage studiedeelnemers met verslechterde invaliditeit lager was in de groep die vroeg startte (Gold et al., 2016).

M.b.t. fingolimod lieten twee extensiestudies zien dat de groep die vroeg startte een lagere annualized relapse rate had, een groter percentage studiedeelnemers bij wie de invaliditeit niet verslechterde, minder nieuwe T2 laesies, gadolinium aankleurende laesies en percentage veranderingen in het hersenvolume na een follow-up duur van 4.5 jaar (Kappos et al., 2015).

De enige extensie studie over cladribine laat geen duidelijke verschil zien tussen de verschillende behandelgroepen (cladribine gevolgd door cladribine, cladribine gevolgd door placebo, placebo gevolgd door cladribine waarvan 2 jaar in fase drie studieverband gevolgd door 2 jaar extensie fase) ten aanzien van aantal studiedeelnemers die relapse vrij waren of kans op bevestigde ziekte progressie uitgedrukt als bevestigde EDSS progressie (Giovannoni et al. 2017).

Deze extensiestudies tonen vaak nadelen van uitstel van behandeling met ziektemodulerende therapie bij actieve relapsing remitting MS. Derhalve is de commissie van mening dat het uitstellen van therapie bij patiënten met actieve ziekte nadelige gevolgen kan hebben en er dus een indicatie is tot het behandelen van relapsing remitting MS patiënten met actieve ziekte.

Therapietrouw en keuzehulp

Voor een doeltreffende behandeling met een ziektemodulerende therapie is terapietrouw van belang. Burks et al. (2017) rapporteerden in een Amerikaanse studie zowel bij orale als geïnjecteerde ziektemodulerende behandelingen een terapietrouw van 73%, waarbij terapietrouw geassocieerd was met een 42% lagere kans op relapsen, en 53% lagere kans op ziekenhuisopnames. In een Spaans cohort (Morillo Verdugo et al., 2019) werd een vergelijkbare terapietrouw van 71% gerapporteerd. Hierbij moet onvoldoende doeltreffendheid als reden van therapieontrouw in de interpretatie van deze data meegenomen worden. Deze orde van grootte sluit aan bij cijfers van de WHO (Sabate, 2003), waarbij een gemiddelde terapietrouw van 80% voor chronische medicatie en 20% voor leefstijladviezen wordt gerapporteerd. Behandelaars van mensen met MS schatten in studies bijwerkingen in als de voornaamste reden om medicatie niet in te nemen (86%), terwijl mensen met MS in verschillende real-world studies een scala aan redenen rapporteren, waaronder vergeten van inname, bijwerkingen, 'behandelmoeheid', praktische bezwaren m.b.t. injectie, de perceptie van onvoldoende doeltreffendheid, en niet-realistische verwachtingen m.b.t. positieve effecten op symptomen van MS. Een positief effect van een goede counseling vooraf op terapietrouw lijkt daarom aannemelijk. In een recent review paper concluderen Ben-Zacharia et al. (2018) dat er redelijk bewijs is uit vragenlijsten en cohortstudies dat shared decision making terapietrouw in MS bevordert. Gecontroleerde studies laten wisselende resultaten zien, maar worden in betrouwbaarheid beperkt door gebrek aan standaardisatie in definities en meetinstrumenten. Door mensen met MS wordt shared decision making hoog gewaardeerd. In

een Amerikaanse studie (Kasper et al., 2008) geeft 90% van de respondenten met MS de voorkeur aan een shared decision making, terwijl 10% een beslissing exclusief door de behandelaar hoger waardeert. De doeltreffendheid van een keuzehulp in dit proces wordt ondersteund door een Cochrane review (Stacey et al., 2011) waarin 86 gecontroleerde studies naar keuzehulpen vergeleken werden. Door gebruik van een keuzehulp hadden deelnemers meer kennis en een betere risicoperceptie, waren meer betrokken bij het overlegproces, en maakten keuzes die beter bij de individuele voorkeuren pasten. Er was een trend zichtbaar naar een gunstig effect op therapietrouw, maar die was niet significant. Gemiddeld genomen duurde een consult bij het gebruik van de keuzehulp 2.5 minuut langer. De commissie vindt hierom een gezamenlijk proces van besluitvorming uitgevoerd door een zorgverlener met goede kennis van zaken aan te bevelen, waarbij de keuzehulp zoals de consultkaart een potentieel doeltreffende toevoeging is.

-

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De kwaliteit van bewijs is voor de meeste uitkomstmaten wat betreft tolereerbaarheid en veiligheid (zeer) laag. Dit geldt in wat mindere mate voor de met effectiviteit samenhangende uitkomstmaten. Dit impliceert dat de netto-baten (gewenste versus ongewenste effecten) van de besproken middelen onzeker zijn. Samenvattend is MS een chronische ziekte waarbij het moeilijk is om voor de individuele patiënt te voorspellen hoe de ziekte zal gaan verlopen. Alle geregistreerde ziektemodulerende medicijnen voor MS hebben een remmend effect op de ziekte, ofschoon de mate van zekerheid hierover varieert van groot tot gering. Ze kunnen allemaal bijwerkingen hebben. Het effect en de bijwerkingen van de medicatie zijn voor de individuele patiënt moeilijk van tevoren te voorspellen. Per patiënt zal op basis van prognostische factoren, comorbiditeit en de voorkeur van de patiënt een beslissing genomen moeten worden over wel/niet starten met een ziektemodulerend middel.

Kosten en middelen

Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies voor starten met medicatie versus afwachten zijn de richtlijncommissie niet bekend.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Rationale

Deze aanbevelingen leggen de nadruk op het zo veel mogelijk voorkomen van onderbehandeling van relevante ziekteactiviteit, maar ook op het voorkomen van overbehandeling bij afwezige ziekteactiviteit. De rol van shared decision making in deze afwegingen en hieruit volgende behandelbeslissingen wordt benadrukt.

Onderbouwing

Achtergrond

Ziektemodulerende therapie kan worden ingezet om het risico op relapses en ziekteprogressie te verminderen. In onderstaande literatuursamenvatting worden de voordelen en nadelen van de verschillende ziektemodulerende middelen ten opzichte van placebo besproken. In de volgende module

(Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie) worden de relatieve voordelen en nadelen van deze middelen ten opzichte van elkaar besproken.

Voor de definitie van relapsing remitting MS zie de Definities en begrippen (bij de aanverwante producten).

Conclusies

Review 1: Interferon versus placebo[1]

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 48-104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-104 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.1 relapse (95% BI: 0.04 tot 0.16 minder) per patiënt per jaar minder zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014; Vollmer et al.2014</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 15% (RR: 1.15; 95% BI: 1.08-1.23) en een risicoverschil van 107 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 57 meer tot 165 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 104 en 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 en 156 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 73% (RR: 1.73; 95% BI: 1.35-2.21) respectievelijk 58% (RR: 1.58; 95% BI: 0.91-2.74), en een risicoverschil van 134 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 64 meer tot 222 meer) respectievelijk 80 meer per 1000 (95% BI: 12 minder tot 240 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996; INFB MS group, 1993; Vollmer et al., 2014</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 48, 104 en 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48, 104 en 156 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 39% (RR: 0.61; 95% BI: 0.39-0.93), 29% (RR: 0.71; 95% BI: 0.51-0.98) en 32% (RR: 0.68; 95% BI: 0.47-0.98), en een risicoverschil van 39 patiënten met toenemende invaliditeit minder (95% BI: 7 minder tot 61 minder), 41 patiënten met toenemende invaliditeit minder (95% BI: 3 minder tot 68 minder) en 125 patiënten met toenemende invaliditeit minder per 1000 (95% BI: 8 minder tot 207 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Vollmer et al., 2014; Jacobs et al., 1996; Calabresi et al., 2014</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor nieuwe of groter wordende T2 laesies gemiddeld 7.3 laesies minder (95% BI: 5.75-8.85) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Calabresi et al., 2014a</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor de proportie vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies een toename van het relatief effect zien met 180% (RR: 2.8; 95% BI: 1.69-4.63) en een risicoverschil van 157 patiënten vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies meer per 1000 (95% BI: 60 meer tot 316 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: PRISMS, 1998</p>

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 12 en 24 maanden</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 12-24 maanden voor het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies 1.44 laesies minder (95% BI: -1.97;-0.91) minder zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Vollmer et al., 2014</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een bijna vijfvoudige toename van het relatieve risico zien (RR: 4.69; 95% BI: 1.8-12.19) en een risicoverschil van 37 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 8 meer tot 112 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Calabresi et al., 2014a</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 en 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 en 156 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 72% (RR: 1.72; 95% BI: 1.04-2.86) respectievelijk een bijna vijfvoudige toename van het relatieve risico (RR: 4.96; 95% BI: 1.11-22.17) en een risicoverschil van 23 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen (95% BI: 1 meer tot 59 meer) respectievelijk 64 patiënten meer per 1000 (95% BI: 2 meer tot 344 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Vollmer et al., 2014; PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996; IFNB MS group, 1993</p>

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48 en 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 en 104 weken voor studieuitval om willekeurige reden een toename van het relatieve risico zien met 64% (RR:1.64; 95% BI: 1.15-2.34) respectievelijk een afname van het relatieve risico met 16% (RR: 0.84; 95% BI: 0.65-1.07) en een risicoverschil van 56 patiënten meer met studieuitval om willekeurige reden (95% BI: 13 meer tot 118 meer) respectievelijk 27 patiënten minder per 1000 (95% BI: 60 minder tot 12 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Vollmer et al., 2014; PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996; IFNB MS group, 1993</p>
--	--

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor studieuitval om willekeurige reden een afname van het relatieve risico zien met 5% (RR: 0.95; 95% BI: 0.57-1.59) en een risicoverschil van 10 patiënten minder met studieuitval om willekeurige reden per 1000 (95% BI: 84 minder tot 115 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: IFNB MS group, 1993</p>
--	--

Review 2: Glatirameeracetaat versus placebo

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 52-96 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52-96 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.14 relapses minder (95% BI: -0.21;-0.06) per patiënt per jaar zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Khan et al., 2013</p>
--	--

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 52-96 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52-96 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 17% (RR: 1.17; 95% BI: 1.10-1.24) en een risicoverschil van 98 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 58 meer tot 139 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Johnson et al., 1995; Fox et al., 2012; Khan et al., 2013</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 96-104 en 128 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96-104 en 128 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 14% (RR: 0.86; 95% BI: 0.66-1.11) respectievelijk 21% (RR: 0.79; 95% BI: 0.52-1.20) en een risicoverschil van 28 patiënten minder (95% BI: 68 minder tot 22 meer) respectievelijk 62 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 141 minder tot 59 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Johnson et al., 1995; Fox et al., 2012</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor nieuwe of groter wordende T2 laesies gemiddeld 9.4 laesies minder (95% BI: -14.26;-4.54) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Fox et al., 2012</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies gemiddeld 1.3 laesies minder (95% BI: -2.26; -0.34) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Fox et al., 2012</p>
<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies gemiddeld 0.73 laesies minder (95% BI: -1.15; -0.31) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Khan et al., 2013</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken een vermindering van het relatieve risico zien met 8% (RR: 0.92; 95% BI: 0.39-2.13) en een risicoverschil van 2 patiënten minder met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 18 minder tot 34 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Johnson et al., 1995</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 96-104 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96-104 weken bijna een verdrievouding van het relatieve risico zien (RR: 2.63; 95% BI: 1.17-5.90) en een risicoverschil van 19 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 2 meer tot 58 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Johnson et al., 1995</p>

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken een toename van het relatieve risico zien met 32% (RR: 1.32; 95% BI: 0.89-1.97) en een risicoverschil van 22 patiënten meer met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 7 minder tot 65 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Kahn et al., 2013</p>
--	---

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 96-104 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96-104 weken een vermindering van het relatieve risico zien met 14% (RR: 0.86; 95% BI: 0.66-1.11) en een risicoverschil van 28 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 68 minder tot 22 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Kahn et al., 2013</p>
--	---

Review 3: Teriflunomide versus placebo

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 48-108 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-108 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.18 relapses minder (95% BI: -0.24;-0.11) per patiënt per jaar zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>
--	---

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 48-108 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-104 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 25% (RR: 1.25; 95% BI: 1.16-1.36) en een risicoverschil van 133 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 85 meer tot 192 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104-108 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-108 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 24% (RR: 0.76; 95% BI: 0.62-0.93) en een risicoverschil van 56 patiënten minder met toenemende invaliditeit (95% BI: 16minder tot 89 minder) respectievelijk 56 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 16 minder tot 89 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor het gemiddelde aantal gadolinium aankleurende laesies gemiddeld 1.07 laesies minder zien (95% BI: -1.40;-0.74) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: O'Connor et al., 2011</p>

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 48-108 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-108 weken voor studieuitval om een willekeurige reden geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.86-1.16) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>
<p>Zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48-108 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-108 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen bijna een verdubbeling van het relatieve risico zien (RR: 1.77; 95% BI: 1.02; 3.07) en een risicoverschil van 56 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 1 meer tot 151 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Infecties bij een follow-up duur van 48-108 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-108 weken voor infecties een vermindering van het relatieve risico met 15% zien (RR: 0.85; 95% BI: 0.75;0.98) en een risicoverschil van 55 patiënten minder met infecties per 1000 (95% BI: 7 minder tot 92 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.99-1.01) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014</p>

<p>Zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Neoplasma's bij een follow-up duur van 48-108 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-108 weken voor neoplasma's geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.99-1.01) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>
---	---

Review 4: dimethylfumaraat versus placebo

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.19 relapses minder (95% BI: -0.25;-0.13) per patiënt per jaar zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
--	--

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 28% (RR: 1.28; 95% BI: 1.14-1.43) en een risicoverschil van 158 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 79 meer tot 242 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
--	---

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 34% (RR: 0.66; 95% BI: 0.51-0.85) en een risicoverschil van 76 patiënten minder met toenemende invaliditeit (95% BI: 33 minder tot 109 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor nieuwe of groter wordende T2-laesies gemiddeld 13.36 laesies minder (95% BI: -16.63;-10.09) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies gemiddeld 1.64 laesies minder (95% BI: -2.17; -1.1) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een vermindering van het relatieve risico zien met 3% (RR: 0.97; 95% BI: 0.78; 1.21) en een risicoverschil van 5 patiënten minder met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 37 minder tot 35 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 3% (RR: 0.97; 95% BI: 0.80; 1.16) en een risicoverschil van 7 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 46 minder tot 36 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Infecties bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 16% (RR: 1.16; 95% BI: 0.88; 1.51) en een risicoverschil van 34 patiënten meer met infecties per 1000 (95% BI: 25 minder tot 108 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Fox et al., 2012</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Ernstige infecties bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor ernstige infecties een toename van het relatieve risico zien met 42% (RR: 1.42; 95% BI: 0.55; 3.70) en een risicoverschil van 7 patiënten meer met ernstige infecties per 1000 (95% BI: 8 minder tot 46 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Gold et al., 2012</p>
--	---

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.99-1.01) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
--	---

<p>Zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Neoplasmata bij een follow-up duur van 60 maanden</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor neoplasmata geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.99-1.01) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
---	---

Review 5. Fingolimod versus placebo

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.21 relapses minder (95% BI: -0.25;-0.16) per patiënt per jaar zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>
--	---

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 44% (RR: 1.44; 95% BI: 1.28-1.63) en een risicoverschil van 215 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 137 meer tot 308 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 29% (RR: 0.71; 95% BI: 0.56-0.90) en een risicoverschil van 53 patiënten minder met toenemende invaliditeit (95% BI: 18 minder tot 81 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor nieuwe of groter wordende T2-laesies gemiddeld 7.03 laesies minder (95% BI: -8.22;-5.84) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies gemiddeld 0.87 laesies minder (95% BI: -1.10;-0.64) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies een toename van het relatieve effect zien met 36% (RR: 1.36; 95% BI: 1.27-1.45) en een risicoverschil van 234 patiënten meer zonder laesies (95% BI: 176 meer tot 293 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 25% (RR: 0.75; 95% BI: 0.57; 0.99) en een risicoverschil van 60 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 2 minder tot 103 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>

<p>Zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 42% (RR: 1.42; 95% BI: 0.92; 2.17) en een risicoverschil van 47 patiënten meer studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 9 minder tot 130 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Infecties bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 4% (RR: 1.04; 95% BI: 0.99; 1.09) en een risicoverschil van 32 patiënten meer met infecties per 1000 (95% BI: 8 minder tot 71 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>
<p>Zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Neoplasmata (alle) bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor neoplasmata een vermindering van het relatieve risico zien met 16% (RR: 0.84; 95% BI: 0.21-3.34) en een risicoverschil van 4 patiënten minder met neoplasmata per 1000 (95% BI: 18 minder tot 54 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>

Review 6. Natalizumab versus placebo

<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 52 en 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52-104 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.51 relapses minder (95% BI: -0.67;-0.35) per patiënt per jaar zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 52 en 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 en 104 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 33% (RR: 1.33; 95% BI: 1.21-1.47) respectievelijk 59% (RR: 1.59; 95% BI: 1.4; 1.81) en een risicoverschil van 198 patiënten meer (95% BI: 126 meer tot 282 meer) respectievelijk 273 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 185 meer tot 375 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 41% (RR: 0.59; 95% BI: 0.46-0.75) en een risicoverschil van 118 patiënten minder met toenemende invaliditeit (95% BI: 72 minder tot 156 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>

<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 52 en 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 en 104 weken voor nieuwe of groter wordende T2-laesies gemiddeld 4.9 laesies minder (95% BI: -5.96;-3.84) respectievelijk 9.1 laesies minder (95% BI: -10.98; -7.22) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies gemiddeld 1.10 laesies minder (95% BI: -1.54;-0.66) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 26% (RR: 1.26; 95% BI: 0.49; 3.21) en een risicoverschil van 5 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 10 minder tot 42 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 16% (RR: 0.84; 95% BI: 0.55; 1.29) en een risicoverschil van 16 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 44 minder tot 29 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Infecties bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 23% (RR: 1.23; 95% BI: 1.13; 1.34) en een risicoverschil van 157 patiënten meer met infecties per 1000 (95% BI: 89 meer tot 232 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor infecties geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.99; 1.0) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Neoplasma bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor neoplasma een risicoverschil van 4.8 patiënten meer met neoplasma per 1000 zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
--	--

Review 9. Wat zijn bij patiënten met relapsing remitting MS de netto-baten van het starten van een behandeling met cladribine in vergelijking met een placebo?

<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.19 relapses minder (95% BI: -0.23;-0.14) per patiënt per jaar zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
--	--

<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 31% (RR: 1.31; 95% BI: 1.20-1.42) en een risicoverschil van 188 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 121 meer tot 255 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
--	--

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Aantal T2-laesies per scan per patiënt bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor het aantal T2-laesies per scan per patiënt een vermindering van het relatieve risico zien met ca. 86% in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Europese richtlijnwerkgroep; Giovannoni et al., 2010</p>
--	--

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gadolinium aankleurende laesies per patiënt per scan bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor het aantal gadolinium aankleurende laesies per patiënt per scan een vermindering van het relatieve risico zien met ca. 75% in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Europese richtlijnwerkgroep; Giovannoni et al., 2010</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gecombineerde unieke laesies (nieuwe of grotere T2 laesies en/of gadolinium aankleurende laesies T1 laesies) per patiënt per scan bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor het aantal gecombineerde unieke laesies per patiënt per scan een vermindering van het relatieve risico zien met ca. 76% in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Europese richtlijnwerkgroep; Giovannoni et al., 2010</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 13% (RR: 1.13; 95% BI: 0.43; 2.94) en een risicoverschil van 2 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 8 minder tot 27 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 28% (RR: 0.72; 95% BI: 0.53; 0.99) en een risicoverschil van 37 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 1 minder tot 62 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Infecties bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 13% (RR: 1.13; 95% BI: 1-1.29) en een risicoverschil van 55 patiënten meer met infecties per 1000 (95% BI: 0 meer tot 124 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Ernstige infecties bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor ernstige infecties een toename van het relatieve risico zien met 41% (RR 1.41; 95% BI: 0.64-3.13) en een risicoverschil van 8 patiënten meer met ernstige infecties per 1000 (95% BI: 7 minder tot 39 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR 0.99; 95% BI: 0.18-5.36) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
--	--

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Neoplasmata bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor neoplasmata een toename van het relatieve risico zien met meer dan 400% (RR 5.37; 95% BI: 0.69-41.55) en een risicoverschil van 11 patiënten meer met neoplasmata per 1000 (95% BI: niet te berekend) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
--	--

[1] Conform de Europese richtlijn zijn alle soorten interferon samengenomen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De meeste trials waren multicenter trials en werden door de industrie gesponsord. De middelen interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat, fingolimod, natalizumab en cladribine werden vergeleken met een placebo.

Studiepopulaties

De studiegrootte varieerde tussen de 301 en 1430. In 70% van de trials was het aantal deelnemers meer dan 1000. Meer vrouwen dan mannen werden geïncludeerd (% vrouwen varieerde van 68% tot 85%). De gemiddelde leeftijd van de studiedeelnemers varieerde van 35 tot 41 jaar. De gemiddelde initiële EDSS-score bij de start van het onderzoek varieerde van 2.4 tot 2.9. De gemiddelde follow-up duur in de studies varieerde van 48 tot 156 weken. Het percentage studiedeelnemers dat eerder een ziektemodulerend middel had gebruikt varieerde van 7.6 tot 75. De gemiddelde ziekteduur varieerde van 1.3 tot 10.6 jaar. In de helft van de studies was dit circa 5 jaar.^[1] De inclusie- en exclusiecriteria die voor de trials werden gehanteerd zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1. Inclusiecriteria gebruikt in 16 RCTs*

	Inclusie- en exclusiecriteria
--	-------------------------------

<p>Vollmer et al., 2014</p> <p>BRAVO Study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age 18–55 years -diagnosis of RRMS (revised McDonald criteria, and EDSS scores of 0–5.5) <p>-patients must have had at least one relapse in the previous 12 months, two relapses in the previous 24 months, or one relapse in the previous 12–24 months plus one GdE lesion in the previous 12 months.</p> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -progressive forms of MS -corticosteroid use for relapses in the previous 30 days -use of experimental drugs, investigational drugs, or immunosuppressive therapy (including mitoxantrone) in the previous 6 months -use of glatiramer acetate in the previous 2 months; and prior use of natalizumab, laquinimod, cladribine, or any IFNβ at any time.
<p>Confavreux et al., 2014</p> <p>TOWER study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age 18 to 55 years -relapsing multiple sclerosis meeting 2005 McDonald criteria, with or without underlying progression -expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 5.5 points or less -at least one relapse in the previous year or at least two relapses in the previous 2 years, and no relapse in the 30 days before randomization. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -other relevant diseases - pregnant, breastfeeding, or planned to conceive or father a child during the study -previously or concomitantly received cytokine therapy, interferon-β, or glatiramer acetate within 3 months of randomization, or use of natalizumab or other immunosuppressive agents.
<p>Calabresi et al., 2014a</p> <p>ADVANCE study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis as defined by the McDonald criteria -age 18–65 years <p>-a score of 0–5 on the Expanded Disability Status Scale (which ranges from 0 to 10, with higher scores indicating greater disability), and at least two clinically documented relapses in the previous 3 years, with at least one having occurred within the past 12 months.</p> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -progressive forms of multiple sclerosis -pre-specified laboratory abnormalities, and -previous treatment with interferon for multiple sclerosis for more than 4 weeks or discontinuation less than 6 months before baseline.

<p>Calabresi et al., 2014b</p> <p>FREEDOMS II study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age 18–55 years -diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis according to the 2005 revised McDonald criteria -one or more confirmed relapses during the preceding year (or two or more confirmed relapses during the previous 2 years) -expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 0–5.5, and no relapse or steroid treatment within 30 days before randomization -both treatment naive and previously treated patients were included in the study -previously treated patients if interferon-b or glatiramer acetate therapy was stopped at least 3 months before randomization and natalizumab treatment at least 6 months before randomization. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -clinically significant systemic disease or immune suppression (drug-induced or disease-induced) -active infection or macular oedema, diabetes mellitus, or a history of malignancy (apart from successfully treated basal or squamous-cell skin carcinoma), and specific cardiac, pulmonary, or hepatic disorders.
<p>Khan et al., 2013</p> <p>GALA study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age 18 to 55 years -a confirmed RRMS diagnosis (according to the revised McDonald criteria¹⁶) -expanded Disability Status Scale (EDSS) score of ≤ 5.5, and were relapse-free for ≥ 30 days -≥ 1 documented relapse in the 12 months prior to screening, ≥ 2 documented relapses in the 24 months prior to screening, or 1 documented relapse between 12 and 24 months prior to screening with at least 1 documented T1 gadolinium (Gd)-enhancing lesion in an MRI performed within 12 months of screening. <p>Women of childbearing potential were required to practice an acceptable method of birth control.</p> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -progressive forms of MS and previous treatment with GA or any other glatiramoid treatment with immunomodulators including interferon-b and intravenous immunoglobulin, within 2 months of screening -use of immunosuppressive agents, including mitoxantrone and fingolimod, cytotoxic agents, or chronic (>30 days) systemic corticosteroid treatment within 6 months of screening -treatment with cladribine, natalizumab, or any other monoclonal antibody treatment within 2 years of screening -known sensitivity to Gd or mannitol -inability to successfully undergo MRI scanning.

<p>Gold et al., 2012</p> <p>DEFINE study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age of 18 to 55 years -a diagnosis of relapsing–remitting multiple sclerosis as defined according to the McDonald criteria -a baseline score of 0 to 5.0 on the Expanded Disability Status Scale and disease activity as evidenced by at least one clinically documented relapse within 12 months before randomization or a brain magnetic resonance imaging (MRI) scan, obtained within 6 weeks before randomization, that showed at least one gadolinium-enhancing lesion. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -progressive forms of multiple sclerosis -another major disease that would preclude participation in a clinical trial -abnormal results on prespecified laboratory tests, or -recent exposure to contraindicated medications.
<p>Fox et al., 2012</p> <p>CONFIRM trial</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age 18 to 55 years -diagnosis of relapsing–remitting multiple sclerosis (McDonald criteria) -a score of 0 to 5 on the Expanded Disability Status Scale and at least one clinically documented relapse in the previous 12 months or at least one gadolinium-enhancing lesion 0 to 6 weeks before randomization <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -progressive forms of multiple sclerosis -other clinically significant illness -prespecified laboratory abnormalities, and prior exposure to glatiramer acetate or contraindicated medications.
<p>O'Connor et al., 2011</p> <p>TEMSSO study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age 18 to 55 years -diagnosis of multiple sclerosis (McDonald criteria), and a relapsing clinical course, with or without progression -a score of 5.5 or lower on the Expanded Disability Status Scale -at least two clinical relapses in the previous 2 years or one relapse during the preceding year, but no relapses in the 60 days before randomization. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -other systemic diseases, were pregnant -planned to conceive during the trial period.

<p>Giovannoni et al., 2010</p> <p>CLARITY study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -a diagnosis of relapsing–remitting multiple sclerosis (according to the McDonald criteria) -lesions consistent with multiple sclerosis on magnetic resonance imaging (MRI) (according to the Fazekas criteria) -at least one relapse within 12 months before study entry -a score of no more than 5.5 on the Kurtzke Expanded Disability Status. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -two or more previous disease-modifying therapies failed or immunosuppressive therapy at any time before study entry or cytokine based therapy, intravenous immunoglobulin therapy, or plasmapheresis within 3 months before study entry -abnormal results on hematologic testing (a platelet or neutrophil count below the lower limit of the normal range or a leukocyte count of half the lower limit of the normal range) within 28 days before study entry -a disorder that could compromise immune function (including systemic disease or infection with the human immunodeficiency virus or human T-cell lymphotropic virus), or a relapse within 28 days before study entry.
<p>Kappos et al., 2010</p> <p>FREEDOMS study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age of 18 to 55 years -a diagnosis of multiple sclerosis, according to the revised McDonald criteria -a relapsing–remitting course -one or more documented relapses in the previous year or two or more in the previous 2 years, and a score of 0 to 5.5 on the Expanded Disability Status Scale -interferon-β or glatiramer acetate therapy had to have been stopped 3 or more months before randomization. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -relapse or corticosteroid treatment within 30 days before randomization -active infection, macular edema, diabetes mellitus, immune suppression (drug- or disease-induced), or clinically significant systemic disease.

<p>Polman et al., 2006</p> <p>AFFIRM study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age of 18 to 50 years -diagnosis of relapsing multiple sclerosis; -a score of 0 to 5.0 on the Expanded Disability Status Scale (EDSS), -undergone magnetic resonance imaging (MRI) showing lesions consistent with multiple sclerosis; and -at least one medically documented relapse within the 12 months before the study began. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -primary progressive, secondary progressive, or progressive relapsing multiple sclerosis -a relapse within 50 days before the administration of the first dose of the study drug, -treatment with cyclophosphamide or mitoxantrone within the previous year, or treatment with interferon-b, glatiramer acetate, cyclosporine, azathioprine, methotrexate, or intravenous immunoglobulin within the previous 6 months, -treatment with interferon-b, glatiramer acetate, or both for more than six months.
<p>PRISMS 1998</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -at least two relapses in the preceding 2 years and had Kurtzke EDSS scores of 0–5.0 <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -any previous systemic treatment with interferons, lymphoid irradiation, or cyclophosphamide, or with other immunomodulatory or immunosuppressive treatments in the preceding 12 months.
<p>Jacobs et al., 1996</p> <p>MSCRG study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -definite multiple sclerosis for at least 1 year, -baseline Expanded Disability Status Score of 1.0 to 3.5 inclusive, -at least 2 documented exacerbations in the prior 3 years, -no exacerbations for at least 2 months at study entry, and age 18 to 55 years <p>Our definition of relapsing multiple sclerosis included patients with complete remissions (returned to baseline pre-exacerbation disability status) and patients with incomplete remissions (did not return to their baseline pre-exacerbation disability status because of new residua).</p> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -prior immunosuppressant or interferon therapy, adrenocorticotrophic hormone or corticosteroid treatment within 2 months of study entry, -pregnancy or nursing, -an unwillingness to practice contraception, -the presence of chronic-progressive multiple sclerosis, or any disease other than multiple sclerosis compromising organ function.

Johnson et al., 1995 DEFINE trial	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -all patients met the criteria of clinically definite MS or laboratory supported definite MS -male and female patients between the ages of 18 and 45 years were eligible -they were all ambulatory with an EDSS score of 0 through 5.0 -a history of at least two clearly identified and documented relapses in the 2 years prior to entry, -onset of the first relapse at least 1 year before randomization, and a period of neurologic stability and freedom from corticosteroid therapy of at least 30 days prior to entry. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -ever received copolymer 1 or previous immunosuppressive therapy with cytotoxic chemotherapy (azathioprine, cyclophosphamide, or cyclosporine) or lymphoid irradiation. -pregnancy or lactation, -insulin-dependent diabetes mellitus, -positive HIV or HTLV-I serology, -evidence of Lyme disease, or -required use of aspirin or chronic nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the course of the trial.
IFNB MS Group, 1993	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - ages of 18 and 50 years, - ambulatory with Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores of 5.5 or less, and - at least two acute exacerbations during the previous 2 years. - clinically stable for at least 30 days before entry and received no ACTH or prednisone during this period. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prior treatment with azathioprine or cyclophosphamide.

*Een studie (Fox et al., 2012) had naast placebo twee behandelarmen met verschillende middelen (dimethylfumaraat en glatirameeracetaat) en telt als 2 RCTs mee.

Interventies

Deze zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Interventies

Eerste auteur, jaar van publicatie (follow-up duur)	Geneesmiddel	Toedieningsweg	Dosering	Controle
Vollmer et al., 2014 (follow-up: 152 wk)	Interferon b-1a	intramusculair	30 µg 1x/week	placebo

Eerste auteur, jaar van publicatie (follow-up duur)	Geneesmiddel	Toedieningsweg	Dosering	Controle
PRISMS 1998 (follow-up: 104 wk)	Interferon b-1a	subcutaan	44µg 3x/week	placebo
Jacobs et al., 1996; (follow-up: 52 wk)	Interferon b-1a	intramusculair	30 µg 1x/week	placebo
IFNB MS Group, 1993 (follow-up: 156 wk)	Interferon b-1b	subcutaan	1.6 milj. IE om de dag	placebo
Calabresi et al., 2014a (follow-up: 48 wk)	Peginterferon b-1a	subcutaan	125 µg om de 2 weken	placebo
Khan et al., 2013 (follow-up: 52 wk)	Glatirameeracetaat	subcutaan	40 mg 3x/week	placebo
Fox et al., 2012 (follow-up: 104 wk)	Glatirameeracetaat	subcutaan	20 mg/dag	placebo
Johnson et al., 1995; (follow-up: 104 wk)	Glatirameeracetaat	subcutaan	20 mg/dag	placebo
Confavreux et al., 2014; (follow-up: 104 wk)	Teriflunomide	oraal	14mg/dag	placebo
O'Connor et al., 2011 (follow-up: 104 wk)	Teriflunomide	oraal	14mg/dag	placebo
Fox et al., 2012 (follow-up: 104 wk)	Dimethylfumaraat	oraal	240 mg/2x daags	placebo
Gold et al., 2012 (follow-up: 104 wk)	Dimethylfumaraat	oraal	240 mg/2x daags	placebo
Calabresi et al., 2014b (follow-up: 104 wk)	Fingolimod	oraal	0.5 mg/dag	placebo
Kappos et al., 2010 (follow-up: 104 wk)	Fingolimod	oraal	0.5 mg/dag	placebo
Polman et al., 2006 (follow-up: 104 wk)	Natalizumab	intraveneus	300 mg (om de 4 weken)	placebo

Eerste auteur, jaar van publicatie (follow-up duur)	Geneesmiddel	Toedieningsweg	Dosering	Controle
Giovannoni et al, 2010 (follow-up: 96 wk)	Cladribine	oraal	1. Cladribine tabletten (2 kuren van 3.5 mg per kg lichaamsgewicht gevolgd door 2 kuren met placebo in de eerste 48 weken; in de tweede periode van 48 weken 2 kuren) 2. Cladribine (4 kuren van 5.25 mg per kg lichaamsgewicht in de eerste 48 weken; in de tweede periode van 48 weken 2 kuren)	placebo

Leeswijzer:

Hieronder worden de resultaten van de negen systematische literatuuranalyses gepresenteerd. Op het einde van iedere review staan de conclusies.

Review 1: Interferon versus placebo[2]

Klinische effectiviteit

"Annualized Relapse Rate"

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014; Vollmer et al.2014) rapporteerden over de annualized relapse rate (ARR). (Peg)Interferon- β verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.1 (95% BI: 0.04 tot 0.16 minder). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van een relapse

Vijf RCTs onderzochten deze uitkomstmaat. Drie RCTs (PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996; INFB MS group, 1993) rapporteerden over de proportie patiënten die na 104 weken vrij van een relapse waren gebleven. Calabresi (2014a) rapporteerde over de proportie patiënten die na 48 weken vrij van een relapse waren gebleven, Vollmer (2014) rapporteerde over de proportie patiënten die na 156 weken vrij van een relapse waren gebleven. De resultaten zijn in tabel 3 samengevat. Gebruik van interferon- β zorgde er in deze studies voor dat meer patiënten vrij bleven van een relapse: ca. 8-13% meer dan de patiënten die een placebo kregen in een tijdsbestek van 48 tot 156 weken.

Tabel 3. Proportie patiënten vrij van een relapse; interferon- β versus placebo

Follow-up duur	Proportie vrij van een relapse		Relatieve toename proportie vrij van een relapse interferon- β vs. placebo
	Interferon- β	placebo	
48 weken	82.4%	71.6%	RR: 1.15 (95% BI: 1.08-1.23)
104 weken	31.1%	18.3%	RR: 1.73 (95% BI: 1.35-2.21)
156 weken	21.8%	13.8%	RR: 1.58 (95% BI: 0.91-2.74)

NB: De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Drie RCTs onderzochten deze uitkomstmaat. Twee RCTs met een follow-up duur van 104 weken (Vollmer et al., 2014; Jacobs et al., 1996) rapporteerden over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit die na 6 maanden werd bevestigd. Calabresi (2014a) rapporteerde over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit die na 3 maanden werd bevestigd met een follow-up duur van 48 weken, Vollmer (2014) rapporteerde over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit met een follow-up duur van 156 weken. De resultaten zijn in tabel 4 samengevat. Gebruik van interferon- β zorgde er in deze studies voor dat bij minder patiënten de invaliditeit toenam: ca. 4-12% minder dan bij patiënten die een placebo kregen.

Tabel 4. Proportie patiënten met toenemende invaliditeit; interferon- β versus placebo

Bevestigd na hoeveel maanden	Proportie patiënten met toenemende invaliditeit		Reductie risico op toenemende invaliditeit interferon- β vs. placebo
	Interferon- β	placebo	
Bevestigd na 3 maanden	6.1%	10%	RR: 0.61 (95% BI: 0.39-0.93)
Bevestigd na 6 maanden	10%	14%	RR: 0.71 (95% BI: 0.51-0.98)
Niet bevestigd	26.6%	39%	RR: 0.68 (95% BI: 0.47-0.98)

NB: De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies

Twee RCTs onderzochten deze uitkomstmaten. Calabresi (2014a) rapporteerde over het aantal nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies. Patiënten die interferon- β kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 7.3 laesies minder (95% BI: 5.75-8.85). PRISMS (1998) rapporteerde over het aantal patiënten die vrij waren nieuwe of groter wordende T2 laesies. 24.8% van de patiënten die interferon- β kregen, waren vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies. Bij patiënten die een placebo kregen, was dit percentage 8.7. In relatieve termen: RR=2.8 (95% BI: 1.69-4.63)

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal; aantal patiënten zonder deze laesies; aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies; cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies)

Een RCT (Vollmer et al., 2014) rapporteerde over het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies. Bij patiënten die interferon- β kregen was het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies na 12 en 24 maanden 1.44 minder (95% BI: 0.91-1.97) dan bij patiënten die een placebo kregen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)

Drie RCTs (Vollmer et al., 2014; PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen na een follow-up duur van 104 weken. Twee RCTs (Vollmer et al., 2014; PRISMS, 1998) rapporteerden over studieuitval om willekeurige redenen na een follow-up duur van 104 weken vanwege bijwerkingen. Een RCT (Calabresi et al., 2014a) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen en om een willekeurige reden na een follow-up duur van 48 weken. Een RCT (IFNB MS group, 1993) rapporteerde over het studieuitval vanwege bijwerkingen en om een willekeurige reden na een follow-up duur van 156 weken. De resultaten zijn in tabel 5 samengevat. Gebruik van interferon- β zorgde er in deze studies voor dat bijna 2 tot 5 keer zo veel patiënten die interferon- β gebruikten stopten met deelname aan de studie vanwege bijwerkingen. Op stoppen om een willekeurige reden lijkt gebruik van interferon- β minder effect te hebben.

Tabel 5. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (interferon- β vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (interferon- β vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (interferon- β vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 48 weken; 1 studie; n=1012)	3.7%	4.69 (1.8-12.19)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 104 weken; 3 studies; n=1630)	2.1%	1.72 (1.04-2.86)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 156 weken; 1 studie; n=247)	6.5%	4.96 (1.11-22.17)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 48 weken; 1 studie; n=1012)	5.7%	1.64 (1.15-2.34)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 104 weken; 2 studies; n=1458)	-3.7%	0.84 (0.65-1.07)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 156 weken; 1 studie; n=247)	-1.0%	0.95 (0.57-1.59)

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Infecties, mortaliteit, neoplasmata (alle), maligniteiten

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De werkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 48-104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (detectiebias en performance bias).

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 48 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is afgewaardeerd met één niveau vanwege ernstige risk of bias (detectiebias).

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 104 en 156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (onduidelijk randomisatieprocedure en blinding van randomisatie, en mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten).

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 48, 104 en 156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (onduidelijk randomisatieprocedure en blinding van randomisatie, en mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten).

Nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 48 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (detectiebias).

Vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (ernstig risico op selectieve rapportage van uitkomsten) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Cumulatieve gadolinium aankleurende laesie bij een follow-up duur van 12 en 24 maanden

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (performance bias).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 en 156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (onduidelijk randomisatieprocedure en blinding van randomisatie, en mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48 en 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (onduidelijk randomisatieprocedure en blinding van randomisatie, en mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten).

Review 2: Glatirameeracetaat versus placebo

Klinische effectiviteit

"Annualized Relapse Rate"

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Khan et al., 2013) rapporteerden over de annualized relapse rate (ARR). Glatirameeracetaat verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.14 (95% BI: -0.21;-0.06). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van een relapse

Drie RCTs (Johnson et al., 1995; Fox et al., 2012; Khan et al., 2013) rapporteerden over de proportie patiënten die *na 52-104 weken* vrij van een relapse waren gebleven. Patiënten die naar glatirameeracetaat waren gerandomiseerd bleven in deze studies in een tijdsbestek van 52 tot 104 weken meer vrij van een relapse: de relatieve toename was 17% (RR: 1.17; 95% BI: 1.10-1.24), het risicoverschil 9.8% (95% BI: 5.8 meer tot 13.9 meer) vergeleken met patiënten met een placebo. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Twee RCTs (Johnson et al., 1995; Fox et al., 2012) rapporteerden over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit na een follow-up duur van 96-104 weken. Johnson (1995) rapporteerde over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit na een follow-up duur van 128 weken. De resultaten zijn in tabel 6 samengevat. Glatirameeracetaat zorgde er in deze studies voor dat bij minder patiënten de invaliditeit toenam: ca. 3-6% minder dan bij patiënten die een placebo kregen.

Tabel 6. Proportie patiënten met toenemende invaliditeit; glatirameeracetaat versus placebo

Follow-up duur	Proportie patiënten met toenemende invaliditeit		Reductie risico op toenemende invaliditeit glatirameeracetaat vs. placebo
	Glatirameeracetaat	placebo	
96-104 weken	17.3%	20.0%	RR: 0.86 (95% BI: 0.66-1.11)
128 weken	23.2%	29.4%	RR: 0.79 (95% BI: 0.52-1.20)

NB: De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies

Een RCT (Fox et al., 2012) rapporteerde over het aantal nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies. Patiënten die glatirameeracetaat kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 9.4 laesies minder (95% BI: -14.26; -4.54) bij een follow-up duur van 96 weken.

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal; aantal patiënten zonder deze laesies; aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies; cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies)

Een RCT (Fox et al., 2012) rapporteerde over het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 96 weken. Patiënten die glatirameeracetaat kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 1.3 gadolinium aankleurende laesies minder (95% BI: -2.26; -0.34).

Een RCT (Khan et al., 2013) rapporteerde over het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 52 weken. Patiënten die glatirameeracetaat kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 0.73 laesies minder (95% BI: -1.15; -0.31). Over het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies en het aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijn en bijlagen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)

Drie RCTs onderzochten deze uitkomstmaten. Twee RCTs (Fox et al., 2012; Johnson et al., 1995) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen en over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 96-104 weken. Kahn (2013) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen of om een willekeurige reden na een follow-up duur van 52 weken. De resultaten zijn in tabel 7 samengevat. Een eenduidig beeld levert dit niet op. De studies die 2 jaar duurden laten wel zien dat glatirameeracetaat het risico op stoppen met een factor 2 a 3 verhoogt.

Tabel 7. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (glatirameeracetaat vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (glatirameeracetaat vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (glatirameeracetaat vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 96-104 weken; 2 studies; n=1655)	2.0%	2.63 (1.17-5.90)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 52 weken; 1 studie; n=723)	-0.2%	0.92 (0.39-2.13)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 96-104 weken; 2 studies; n=1655)	-3.0%	0.86 (0.66-1.11)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 52 weken; 1 studie; n=723)	2.2%	1.32 (0.89-1.97)

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Infecties, mortaliteit, neoplasmata (alle), maligniteiten

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen. Voor aanvullende informatie zie SmPC van betreffende medicijn en tabel in de module 'Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie'.

Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De werkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 52-96 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep).

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 52-96 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep, en selectieve rapportage van uitkomsten).

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 96-104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep, en selectieve rapportage van uitkomsten).

Nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events) en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep).

Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events) en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep).

Cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 96-104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep, en selectieve rapportage van uitkomsten).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 96-104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep, en selectieve rapportage van uitkomsten).

Review 3: Teriflunomide versus placebo

Klinische effectiviteit

"Annualized Relapse Rate"

Twee RCTs (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011) rapporteerden over de annualized relapse rate (ARR). Teriflunomide verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.18 (95% BI: 0.11-0.24) ten opzichte van placebo bij een follow-up duur van 48 tot 108 weken. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van een relaps

Twee RCTs (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011) rapporteerden over de proportie patiënten die na 48-108 weken vrij van een relapse waren gebleven. Patiënten die naar teriflunomide waren gerandomiseerd bleven in deze studies in een tijdsbestek van 48 tot 108 weken meer vrij van een relapse: ca. 13% verschil met

patiënten met een placebo (RR: 1.25; 95% BI: 1.16-1.36). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Twee RCTs (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011) rapporteerden over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit na een follow-up duur van 104-108 weken. Teriflunomide zorgde er in deze studies voor dat bij minder patiënten de invaliditeit toenam: ca. 5-6% minder dan bij patiënten die een placebo kregen (RR: 0.76; 95% BI: 0.62-0.93). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en bijlagen.

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal; aantal patiënten zonder deze laesies; aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies; cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies)

Een RCT (O'Connor et al., 2011) rapporteerde over het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 108 weken. Patiënten die teriflunomide kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 1.07 gadolinium aankleurende laesies minder (95% BI: 0.74-1.40) bij een follow-up duur van 108 weken. In de Europese richtlijntekst en bijlagen werd niet gerapporteerd over het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies, aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies en het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)

Twee RCTs (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen en over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 48-108 weken. De resultaten zijn in tabel 8 samengevat. Volgens deze studies verhoogt teriflunomide het risico op stoppen vanwege bijwerkingen met een factor 1.5 a 2, en heeft teriflunomide geen effect op stoppen om een willekeurige reden.

Tabel 8. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (teriflunomide vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (teriflunomide vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (teriflunomide vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 48-108 weken; 2 studies; n=1482)	5.9%	1.77 (1.02-3.07)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 48-108 weken; 2 studies; n=1482)	-0.2%	1.0 (0.86-1.16)

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Infecties

Twee RCTs (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011) rapporteerden over infecties bij een follow-up duur van 48-108 weken. Patiënten die teriflunomide kregen hadden in vergelijking met placebo minder infecties: een risicoverschil van 5.8% (RR 0.85; 95% BI: 0.75-0.98). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Mortaliteit

Een RCT (Confavreux et al., 2014) rapporteerde over mortaliteit bij een follow-up duur van 48 weken. Teriflunomide had in vergelijking met placebo geen effect op de mortaliteit (RR 1.0; 95% BI: 0.99-1.01).

Neoplasma (alle), maligniteiten

Twee RCTs (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011) rapporteerden over neoplasma bij een follow-up duur van 48-108 weken. Teriflunomide had in vergelijking met placebo geen effect op het optreden van neoplasma volgens deze studies (RR 1.0; 95% BI: 0.99-1.01). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

In de Europese richtlijn en bijlagen wordt niet separaat over maligniteiten gerapporteerd.

Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De Nederlandse richtlijnwerkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De Nederlandse werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

“Annualized Relapse Rate” bij een follow-up duur van 48-108 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Proportie vrij van een relapse bij een follow-up duur van 48-108 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104-108 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal) bij een follow-up duur van 104-108 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (onduidelijke blindering van randomisatie).

Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 48-108 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48-108 weken

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie), met één niveau vanwege inconsistente uitkomsten, en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Infecties bij een follow-up duur van 48-108 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Mortaliteit bij een follow-up duur van 48-108 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Neoplasma (alle) bij een follow-up duur van minimaal 60 maanden

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er is met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie), met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau voor indirect bewijs: de follow-up duur van 48-108 weken was aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden die de Nederlandse werkgroep noodzakelijk acht voor een beoordeling van het risico op het optreden van maligniteiten.

Review 4: dimethylfumaraat versus placebo

Klinische effectiviteit

"Annualized Relapse Rate"

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over de annualized relapse rate (ARR). Dimethylfumaraat verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.19 (95% BI: 0.13-0.25) ten opzichte van placebo bij een follow-up duur van 104 weken. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van een relapse

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over de proportie patiënten die na 104 weken vrij van een relapse waren gebleven. Patiënten die naar dimethylfumaraat waren gerandomiseerd bleven in deze studies in een tijdsbestek van 104 weken meer vrij van een relapse: ca. 13.7% verschil met patiënten met een placebo (RR: 1.28; 95% BI: 1.14-1.43). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit na een follow-up duur van 104 weken. Dimethylfumaraat zorgde er in deze studies voor dat bij minder patiënten de invaliditeit toenam: ca. 7-8% minder dan bij patiënten die een placebo kregen (RR: 0.66; 95% BI: 0.51-0.85). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over het gemiddelde aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Dimethylfumaraat verminderde dit aantal met 13.36 (95% BI: 10.09-16.63) ten opzichte van placebo. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal; aantal patiënten zonder deze laesies; aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies; cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies)

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Patiënten die dimethylfumaraat kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 1.64 gadolinium aankleurende laesies minder (95% BI: 1.1-2.17) bij een follow-up duur van 104 weken. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>). In de Europese richtlijntekst en bijlagen werd niet gerapporteerd over het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies, aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies en het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen en over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 104 weken. De resultaten zijn in tabel 9 samengevat. Volgens deze studies heeft dimethylfumaraat geen effect op stoppen vanwege bijwerkingen en om een willekeurige reden.

Tabel 9. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (dimethylfumaraat vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (dimethylfumaraat vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (dimethylfumaraat vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 104 weken; 2 studies; n=1546)	-0.5%	0.97 (0.78-1.21)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 104 weken; 2 studies; n=1546)	-0.7%	0.97 (0.80-1.16)

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Infecties

Eén RCT (Fox et al., 2012) rapporteerde volgens de Europese richtlijn over (ernstige) infecties. Volgens Fox et al. verhoogde dimethylfumaraat het risico op ernstige infecties: een risicoverschil van 3.3% (RR: 1.42; 95% BI: 0.55-3.7). Ook het risico op infecties was enigszins verhoogd: een risicoverschil van 0.7% (RR: 1.16; 95% BI: 0.88-1.51).

Mortaliteit

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken. Dimethylfumaraat had in vergelijking met placebo geen effect op de mortaliteit (RR 1.0; 95% BI: 0.99-1.01). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Neoplasma (alle), maligniteiten

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over neoplasma bij een follow-up duur van 104 weken. Dimethylfumaraat had in vergelijking met placebo geen effect op het optreden van neoplasma (RR 1.0; 95% BI: 0.99-1.01). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

In de Europese richtlijn en bijlagen wordt niet separaat over maligniteiten gerapporteerd.

Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De werkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

“Annualized Relapse Rate” bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Proportie vrij van een relapse bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie), en met één niveau voor inconsistente uitkomsten ($I^2 > 50\%$). Er werd niet afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid want dit is waarschijnlijk een gevolg van inconsistentie.

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal) bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie) en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie) en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Infecties bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Ernstige infecties bij een follow-up -duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep) en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Neoplasma (alle) bij een follow-up duur van 60 maanden

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er is met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie), met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau voor indirect bewijs: de follow-up duur van 104 weken was aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden die de Nederlandse werkgroep noodzakelijk acht voor een beoordeling van het risico op het optreden van maligniteiten.

Review 5. Fingolimod versus placebo

Klinische effectiviteit

"Annualized Relapse Rate"

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over de annualized relapse rate (ARR). Fingolimod verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.21 (95% BI: 0.16-0.25) ten opzichte van placebo bij een follow-up duur van 104 weken. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van een relapse

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over de proportie patiënten die na 104 weken vrij van een relapse waren gebleven. Patiënten die naar fingolimod waren gerandomiseerd bleven in deze studies in een tijdsbestek van 104 weken meer vrij van een relapse: 23% verschil met patiënten met een placebo (RR: 1.44; 95% BI: 1.28-1.63). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit na een follow-up duur van 104 weken. Fingolimod zorgde er in deze studies voor dat bij minder patiënten de invaliditeit toenam: ca. 5-6% minder dan bij patiënten die een placebo kregen (RR: 0.71; 95% BI: 0.56-0.90). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over het gemiddelde aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Fingolimod verminderde dit aantal met 7.03 (95% BI: 5.84-8.22) ten opzichte van placebo.

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Aantal patiënten vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over het aantal patiënten vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Fingolimod verminderde dit aantal met 7.03 (95% BI: 5.84-8.22) ten opzichte van placebo. In de groep fingolimod hadden meer patiënten

(27.3% meer) geen nieuwe of groter wordende T2 laesies in een tijdsbestek van 104 weken dan patiënten die een placebo kregen (RR 2.16; 95% BI: 1.77-2.63).

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal)

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Patiënten die fingolimod kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 0.87 gadolinium aankleurende laesies minder (95% BI: 0.64-1.1) bij een follow-up duur van 104 weken. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Gadolinium aankleurende laesies (aantal patiënten zonder deze laesies)

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken. 23 a 24% patiënten meer die fingolimod kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, geen gadolinium aankleurende laesies (RR 1.36 95% BI: 1.27-1.45) bij een follow-up duur van 104 weken. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

In de Europese richtlijntekst en bijlage werd niet gerapporteerd over het aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies en het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen en over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 104 weken. De resultaten zijn in tabel 10 samengevat. Volgens deze studies verhoogt fingolimod ten opzichte van placebo het risico op stoppen vanwege bijwerkingen met een factor 1.4, en vermindert fingolimod het risico op stoppen om een willekeurige reden.

Tabel 10. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (fingolimod vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (fingolimod vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (fingolimod vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 104 weken; 2 studies; n=1556)	4.7%	1.42 (0.92-2.17)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 104 weken; 2 studies; n=1556)	-6.0%	0.75 (0.57-0.99)

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Infecties

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over infecties bij een follow-up duur van 104 weken. In vergelijking met een placebo resulteerde fingolimod in enige toename van infecties: een risicoverschil van 3.2% (RR: 1.04; 95% BI: 0.99-1.09). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Mortaliteit

In de Europese richtlijn en bijlagen werd niet over mortaliteit gerapporteerd.

Neoplasma (alle), maligniteiten

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over neoplasma bij een follow-up duur van 104 weken. In één studie (Calabresi et al., 2014) ging gebruik van fingolimod gepaard met een groter risico op een neoplasma: een risicoverschil van (RR 1.61; 95% BI: 0.68-3.84), in de andere studie (Kappos et al., 2010) juist met een geringer risico (RR 0.39; 95% BI: 0.12-1.24) in vergelijking met een placebo. Het gepoolde effect was een relatief risico van 0.84 (95% BI: 0.21; 3.34). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

In de Europese richtlijn en bijlagen wordt niet separaat over maligniteiten gerapporteerd.

Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De werkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

“Annualized Relapse Rate” bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Proportie vrij van een relapse bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie), en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Gadolinium aankleurende laesies -laesies (gemiddeld aantal) bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie) en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie), met één niveau vanwege inconsistentie ($I^2 = 63\%$), en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).^[3]

Infecties

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Neoplasma (alle) bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie), met één niveau vanwege inconsistentie ($I^2 = 63\%$), en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events). Er is niet verder afgewaardeerd voor indirect bewijs, de follow-up duur was namelijk aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden, omdat de kwaliteit van bewijs al zeer laag is.

Review 6. Natalizumab versus placebo

Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate”

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over de annualized relapse rate (ARR) na 52 en 104 weken. Natalizumab verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.51 (95% BI: 0.35-0.67) respectievelijk 0.50 (95% BI: 0.37-0.63) ten opzichte van placebo bij een follow-up duur van 52 en 104 weken.

Proportie vrij van een relapse

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over de proportie patiënten die na 52 en 104 weken vrij van een relapse waren gebleven. Patiënten die naar natalizumab waren gerandomiseerd bleven in deze studie in een tijdsbestek van 52 tot 104 weken meer vrij van een relapse: 20 tot 27% verschil met patiënten met een placebo (RR: 1.33, 95% BI: 1.21-1.47 respectievelijk RR: 1.59, 95% BI: 1.40-1.81).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit na een follow-up duur van 104 weken. Natalizumab zorgde er in deze studie voor dat bij minder patiënten de invaliditeit toenam: ca.12% minder dan bij patiënten die een placebo kregen (RR: 0.59; 95% BI: 0.46-0.75).

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over het gemiddelde aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 52 tot 104 weken. Natalizumab verminderde dit aantal met 4.9 (95% BI: 3.84-5.96) respectievelijk 9.1 (95% BI: 7.22-10.98) ten opzichte van placebo.

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal)

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Patiënten die natalizumab kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 1.10 gadolinium aankleurende laesies minder (95% BI: 0.66-1.54) bij een follow-up duur van 104 weken.^[4]

In de Europese richtlijntekst en bijlage werd niet gerapporteerd over het aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies, aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies en het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen en over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 104 weken. De resultaten zijn in tabel 11 samengevat. Volgens deze studies verhoogt natalizumab het risico op stoppen vanwege bijwerkingen met een factor 1.3, en vermindert natalizumab het risico op stoppen om een willekeurige reden.

Tabel 11. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (natalizumab vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (natalizumab vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (natalizumab vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 104 weken; 1 studie; n=942)	0.5%	1.26 (0.49-3.21)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 104 weken; 1 studie; n=942)	-1.6%	0.84 (0.55-1.29)

Infecties

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over infecties bij een follow-up duur van 104 weken. Natalizumab verhoogde ten opzichte van placebo het risico op infecties: een risicoverschil van 15.7% (RR: 1.23; 95% BI: 1.13-1.34).

Mortaliteit

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken. Gebruik van natalizumab ging in deze studie gepaard met een groter risico op mortaliteit, namelijk 0.3% meer dan in de placebogroep.

Neoplasma (alle), maligniteiten

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over neoplasma bij een follow-up duur van 104 weken. Gebruik van natalizumab ging in deze studie gepaard met een groter risico op een neoplasma, namelijk 0.5% meer (5 patiënten kregen kanker in de natalizumab-groep en 1 patiënt in de placebogroep) dan in de placebogroep. In de Europese richtlijntekst en bijlagen wordt niet separaat over maligniteiten gerapporteerd.^[5]

Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De werkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

“Annualized Relapse Rate” bij een follow-up duur van 52 en 104 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Proportie vrij van een relapse bij een follow-up duur van 52 en 104 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 52 en 104 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal) bij een follow-up duur van 52 en 104 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Infecties

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Neoplasma (alle) bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events) en met één niveau voor indirect bewijs: de follow-up duur van 104 weken was aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden die de Nederlandse werkgroep noodzakelijk acht voor een beoordeling van het risico op het optreden van maligniteiten.

Review 7. Wat zijn bij patiënten met relapsing remitting MS de netto-baten van het starten van een behandeling met alemtuzumab in vergelijking met een placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 8. Wat zijn bij patiënten met relapsing remitting MS de netto-baten van het starten van een behandeling met ocrelizumab in vergelijking met een placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 9. Wat zijn bij patiënten met relapsing remitting MS de netto-baten van het starten van een behandeling met cladribine in vergelijking met een placebo?

Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate”

Een RCT (Giovannoni et al., 2010) rapporteerde over de annualized relapse rate (ARR) na 96 weken.

Cladribine verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.19 (95% BI: 0.14-0.23) ten opzichte van placebo bij een follow-up van 96 weken.

Proportie vrij van een relaps

Een RCT (Giovannoni et al., 2010) rapporteerde over de proportie patiënten die na 96 weken vrij van een relapse waren gebleven. Patiënten die naar cladribine waren gerandomiseerd bleven in deze studie in een tijdsbestek van 96 weken meer vrij van een relapse: ca. 19% verschil met patiënten met een placebo (RR: 1.31, 95% BI: 1.20-1.42).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies, gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies, aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies, aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies en het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies

In de bijlagen van de Europese richtlijn wordt hierover niet gerapporteerd. In de richtlijntekst wordt gerapporteerd: 'The authors reported statistically significant reductions in GAD lesions, active T2 lesions and combined unique lesions in the intervention group compared with placebo (P < 0.0001)'^[6] De studie zelf rapporteert de volgende getallen zonder betrouwbaarheidintervallen:

Uitkomstmaat (gemiddelde per patiënt per scan)	Placebo	3.5-mg cladribine (relatieve risico reductie)	5.25-mg cladribine (relatieve risico reductie)
gadolinium aankleurende laesies	0.91	0.12 (85.7%)	0.11 (87.9%)
nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies	1.43	0.38 (73.4%)	0.33 (76.9%)
gecombineerde unieke laesies	1.72	0.43 (74.4%)	0.38 (77.9%)

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden (zoals gerapporteerd in de Europese richtlijn)

Een RCT (Giovannoni et al., 2010) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen en over studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 96 weken. De resultaten zijn in tabel 12 samengevat. Volgens deze studies verhoogt cladribine het risico op stoppen vanwege bijwerkingen met een factor van ruim 1.1, en vermindert cladribine het risico op stoppen om een willekeurige reden.

Tabel 12. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (cladribine vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (cladribine vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (cladribine vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 96 weken; 1 studie; n=942)	0.2%	1.13 (0.43-2.94)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 96 weken; 1 studie; n=942)	-3.7%	0.72 (0.53-0.99)

Infecties

Een RCT (Giovannoni et al., 2010) rapporteerde over zowel infecties als ernstige infecties bij een follow-up duur van 96 weken. Het risico op een infectie was groter voor patiënten die cladribine gebruikten dan voor patiënten die een placebo gebruikten: een risicoverschil van 5.5% (RR: 1.13; 95% BI: 1-1.29). Het risico op een ernstige infectie was eveneens groter voor patiënten die cladribine gebruikten dan voor patiënten die een placebo gebruikten: een risicoverschil van 0.8% (RR 1.41; 95% BI: 0.64-3.13).

Mortaliteit

Een RCT (Giovannoni et al., 2010) rapporteerde over mortaliteit bij een follow-up duur van 96 weken. Cladribine en placebo lieten in deze studie eenzelfde risico op mortaliteit zien: 0.45% (RR 0.99; 95% BI: 0.18-5.36).

Neoplasma, maligniteiten

Een RCT (Giovannoni et al., 2010) rapporteerde over neoplasma bij een follow-up duur van 96 weken. Het risico op een neoplasma was in deze studie groter voor patiënten die cladribine gebruikten dan voor patiënten met een placebo: een risicoverschil van 1.1% (RR 5.37; 95% BI: 0.69-41.55).

In de Europese richtlijntekst en bijlagen wordt niet separaat over maligniteiten gerapporteerd.^[7]

Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De werkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

“Annualized Relapse Rate” bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Proportie vrij van een relapse bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Gadolinium aankleurende laesies, actieve T2 laesies, gecombineerde unieke laesies

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid (geen rapportage van standaarddeviatie of betrouwbaarheidsinterval).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met twee niveaus afgewaardeerd vanwege zeer ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events en betrouwbaarheidsinterval sluit zowel een gunstig als een ongunstig relatief en absoluut effect in).

Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Infecties bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Ernstige infecties bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Mortaliteit bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met twee niveaus afgewaardeerd vanwege zeer ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events en betrouwbaarheidsinterval sluit zowel een gunstig als een ongunstig relatief en absoluut effect in).

Neoplasma (alle) bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events) en met één niveau voor indirect bewijs: de follow-up duur van 96 weken was aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden die de Nederlandse werkgroep noodzakelijk acht voor een beoordeling van het risico op het optreden van maligniteiten.

[1] De cijfers kunnen afwijken van de cijfers die in de Europese richtlijntekst worden vermeld. De reden is dat de Europese richtlijntekst geen onderscheid heeft gemaakt tussen placebo gecontroleerde en head-to-head vergelijkingen.

[2] Conform de Europese richtlijn zijn alle soorten interferon samengenomen.

[3] De inconsistentie is daarin gelegen dat de ene studie een groter effect laat zien dan de andere studie, namelijk een relatief risico van 1.77 en een van 1.14.

[4] In bijlage 5 van de Europese richtlijn worden voor het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies standardized mean differences berekend voor de follow-up periodes van 52 en 104 weken. In de richtlijntekst worden negatieve relatieve risico's gepresenteerd voor de follow-up van 104 weken. Dit kan niet juist zijn; relatieve risico's kunnen niet negatief zijn. Vergelijking met tabel 2 in Polman et al. (2006) leert dat het gaat om een mean difference in plaats van een relatief risico; het getal zelf in de richtlijntekst is correct.

[5] De in bijlage 5 van de Europese richtlijn gepresenteerde relatieve risico's t.a.v. neoplasma en mortaliteit zijn niet juist en derhalve niet overgenomen.

[6] In Giovannoni et al.(2010) staan geen standaarddeviaties bij de gemiddelden gerapporteerd zodat geen betrouwbaarheidsinterval kon worden berekend door de Europese werkgroep en Nederlandse werkgroep.

[7] De in bijlage 5 van de Europese richtlijn gepresenteerde relatieve risico's t.a.v. neoplasma en mortaliteit zijn niet juist en derhalve niet overgenomen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de Nederlandse richtlijnwerkgroep negen systematische literatuuranalyses (één per geneesmiddel) verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Wat zijn bij patiënten met relapsing remitting MS de netto-baten in vergelijking met een placebo van het starten met:

- eerstelijns middelen:
 - interferon- β /peginterferon- β
 - glatirameeracetaat
 - teriflunomide
 - dimethylfumaraat
- tweedelijns middelen:
 - fingolimod
 - natalizumab
 - ocrelizumab
 - cladribine
- derdelijns middelen
 - alemtuzumab

Bron voor de systematische literatuuranalyses was de Europese richtlijntekst met bijbehorende bijlagen (adaptatie). De opstellers van de Europese richtlijn zochten daartoe in de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane. De zoekverantwoording is weergegeven in appendix 2 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

De Nederlandse werkgroep verrichtte eind april 2018 een literatuursearch in de Cochrane Database of Systematic Reviews, Medline en Embase naar systematische reviews waarin mogelijk recentere studies werden meegenomen. Er werd geen systematische review gevonden die werd gepubliceerd vanaf 2016 en tot doel had de voordelen en nadelen van de verschillende MS-middelen ten opzichte van een placebo samen te vatten.^[1] Wel werd een systematische review en netwerkmeta-analyse gevonden waarin de *relatieve* netto-baten van de MS-middelen werden onderzocht (Fogarty, E., et al., 2016). Deze wordt besproken in de module 'Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie'.

Nota bene: in de Europese richtlijn werden tevens acht extensie-studies (PRISMS-4, 2001; Kieseier et al., 2015; Kappos et al., 2006; Ebers et al., 2010; Johnson et al., 2000; O'Connor et al., 2016; Gold et al., 2016; Kappos et al., 2015) geïnccludeerd. Deze betreffen de volgende middelen: (peg-)interferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat en fingolimod. Deze middelen worden – in navolging van de Europese richtlijn – kort besproken, te vinden onder het kopje professioneel perspectief. Deze extensiestudies rapporteren onderzoeksresultaten over de vraag of de uitkomsten tussen vroeg en later behandelen verschillen.

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel) • Lange termijn extensiestudies van geïnccludeerde RCTs
--------------	--

Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met relapsing remitting MS*
Interventie	<ul style="list-style-type: none"> • interferon-β /peginterferon-β • glatirameeracetaat • teriflunomide • dimethylfumaraat • fingolimod • natalizumab • alemtuzumab • ocrelizumab • cladribine
Controle	<ul style="list-style-type: none"> • placebo
Type uitkomstmaten**	<p><u>1. Effectiviteit - klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • relapse (annualized relapse rate [ARR], % patiënten vrij van relapses) • toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) <p><u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies [NB: ook gerapporteerd als aantal patiënten vrij van nieuwe T2 laesies] • gemiddelde aantal gadolinium aankleurende laesies • aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies • aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies [NB: ook wel gerapporteerd als Cumulative number of GdE lesions of cumulatieve gad-e T1 laesies] <p><u>3. Tolereerbaarheid en veiligheid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen*** • studieuitval vanwege bijwerkingen*** • studieuitval om willekeurige reden*** • (ernstige) infecties • mortaliteit [NB: suicides separaat vermeld] • maligniteit
Type setting	<ul style="list-style-type: none"> • ziekenhuis (2^e/3^e lijn)

Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • patiënten jonger dan 18 jaar • evaluatie van combinaties van geneesmiddelen • evaluatie van niet geregistreerde doseringen • studies met <10 deelnemers per studiearm • niet-Engelstalig
<p>* M.b.t. relapsing remitting vermeldt de Europese richtlijn: 'clinically definite or laboratory-supported definite relapsing-remitting MS according to Poser criteria in the oldest trials and according to the revised McDonald criteria (2001 or 2005) in the most recent trials. Any additional criteria of number of relapses in the years prior to inclusion is valid'. In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten nieuwe stijl vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor.</p> <p>**Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs: http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049.</p> <p>***De Europese werkgroep heeft met betrekking tot 'stoppen' drie uitkomstmaten gehanteerd: discontinuation due to any reason, discontinuation due to side effects, discontinuation of medication due to side effects. In de tekst zijn deze termen vertaald als: studieuitval om willekeurige reden, studieuitval vanwege bijwerkingen, stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen. Studieuitval om willekeurige reden of vanwege bijwerkingen heeft dus betrekking op studie-uitvallers van wie geen follow-up gegevens beschikbaar zijn. Dit in tegenstelling tot stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen: hier zijn de follow-up gegevens wel beschikbaar. Meestal echter wordt 'discontinuation of medication due to side effects' <i>niet</i> en 'discontinuation due to side effects' <i>we</i>/gerapporteerd door de Europese werkgroep.</p>	

Zestien placebo gecontroleerde RCTs (Calabresi et al., 2014a; Calabresi et al., 2014b; Confavreux et al., 2014; Vollmer et al., 2014; Khan et al., 2013; Fox et al., 2012 [twee behandelarmen]; Gold et al., 2012; O'Connor et al., 2011; Giovanni et al., 2010; Kappos et al., 2010; Polman et al., 2006; PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996; Johnson et al., 1995; IFNB MS Group, 1993) werden meegenomen in de literatuuranalyse. In appendix 3 van de Europese richtlijn (<https://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>) staan de redenen van exclusie van andere studies vermeld. Voor alemtuzumab en ocrelizumab werden geen placebo gecontroleerde trials uitgevoerd. Deze middelen werden vergeleken met interferon- β en worden in de module 'Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie' besproken.

[1] Appendix 2 van de Europese richtlijn vermeldt dat studies werden geïnccludeerd die tot en met december 2015 werden gepubliceerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Barkhof et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997.
- Ben-Zacharia A, Adamson M, Boyd A, Hardeman P, Smrtka J, Walker B, Walker T. Impact of Shared Decision Making on Disease-Modifying Drug Adherence in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2018 Nov-Dec;20(6):287-297.
- Burks J, Marshall TS, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017 Apr 28;9:251-260.
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing_remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, doubleblind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657–665.
- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing_remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545–556.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 247–256.
- Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016; 80: 499–510.
- Debouverie M, Laforest L, Van Ganse E, Guillemin F; LORSEP Group. Earlier disability of the patients followed in Multiple Sclerosis centers compared to outpatients. *Mult Scler*. 2009 Feb;15(2):251-7.
- Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 907–912.
- Interferon beta-1b is effective in relapsing_remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43: 655–661.
- EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri [press release]. London, UK: European Medicines Agency, 2016.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/02/WC500202389.pdf. Issued February 26, 2016.
- Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003 Jun;9(3):260-74.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–1097.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416–426.
- Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji AK, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594-1604.
- Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2016; 23: 253–265.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–1107.
- Hobart, J. et al. International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 135245851880932 (2018). doi:10.1177/1352458518809326
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285–294.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, 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; 45: 1268–1276.

Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000; 6: 255–266.

Jokubaitis et al. Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome, *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2015.

Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, Gingold J, Goverover Y, Halper J, Harris C, Kostich L, Krupp L, Lathi E, LaRocca N, Thrower B, DeLuca J. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2018 Nov;24(13):1665-1680.

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.

Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84: 1582–1591.

Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing_remitting MS. *Neurology* 2006; 67: 944–953.

Kasper J, Kopke S, Muhlhauser I, Nubling M, Heesen C. Informed shared decision making about immunotherapy for patients with multiple sclerosis (ISDIMS): a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2008;15:1345–1352

Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015; 21: 1025–1035.

Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing_remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 705–713.

Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2016 Sep;139(Pt 9):2395-405.

Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9:820–828.

Merkel B, et al. (2017). "Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review." *Autoimmunity Reviews* 16(6): 658-665.

Morillo Verdugo R, Ramírez Herráiz E, Fernández-Del Olmo R, Roig Bonet M, Valdivia García M. Adherence to disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis in Spain. *Patient Prefer Adherence.* 2019 Feb 13;13:261-272.

O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016; 86: 920–930.

O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomised trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–1303.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.

PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628–1636.

Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1498–1504.

Reynders T, D'haeseleer M, De Keyser J, Nagels G, D'hooghe MB. Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *eNeurologicalSci.* 2017 May 13;7:37-43.

Sabate E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: WHO, 2003

Stacey D, Bennett CL, Barry MJ, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD001431.

Tedeholm H, Skoog B, Lisovskaja V, Runmarker B, Nerman O, Andersen O. The outcome spectrum of multiple sclerosis: disability, mortality, and a cluster of predictors from onset. *J Neurol.* 2015 May;262(5):1148-63.

Tettey P, Siejka D, Simpson S, Jr., et al. Frequency of comorbidities and their association with clinical disability and relapse in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2016;46:106–113.

Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara

- K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21; 391 (10130):1622-1636.
- Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Defining the natural history of MS: the need for complete data and rigorous definitions. *Mult Scler*. 2008 Sep;14(8):1142-3; author reply 1144-7.
- Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, Di Monte E, Portaccio E, Lepore V, Livrea P, Amato MP. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007 Apr;61(4):300-6.
- Isivgoulis, G., et al. (2015). "The Effect of Disease Modifying Therapies on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS ONE* 10(12): e0144538.
- Tur C, Moccia M, Barkhof F, Chataway J, Sastre-Garriga J, Thompson AJ, Ciccarelli O. Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. *Nat Rev Neurol*. 2018 Feb;14(2):75-93.
- Weideman, A. M., et al. (2017). "Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments." *Frontiers in neurology* 8: 577.
- Vollmer TL, Sorensen SP, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014; 261: 773–783.
- Wattjes et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients, *Nat. Rev. Neurol* 2015.

Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie

Uitgangsvraag

Met welke ziektemodulerende middelen kan worden gestart bij patiënten met relapsing remitting MS met een indicatie voor behandeling?

Aanbeveling

Bespreek met patiënt de keuzeopties voor een ziektemodulerend middel. In de afwegingen dienen de volgende factoren meegenomen te worden:

- patiënt voorkeuren
- prognostische factoren:
 - *klinisch prognostische factoren zijn:*
 - aantal relapses in het afgelopen jaar
 - ernst van relapse
 - mate van herstel
 - symptomen herleidbaar tot lokalisaties infratentorieel of myelum
 - *diagnostische prognostische factoren zijn:*
 - op MRI scan het aantal en grootte van T2 laesies op voor MS karakteristieke lokalisatie en aantal lokalisaties.
 - prognostisch ongunstig zijn:
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of myelum
 - unieke oligoclonale banden in liquor.
- comorbiditeit
- huidige of toekomstige zwangerschapswens
- veiligheid van een behandeling

Overweeg bij patiënten met een actieve relapsing remitting MS te starten met een over het algemeen veiliger maar minder effectief ziektemodulerende middel, ofwel een eerstelijns middel. Bespreek hierbij met de patiënt welke behandeldoelen en voorkeuren voor hem/haar het meest relevant zijn en neem deze mee in de uiteindelijke beslissing.

Overweeg bij patiënten met een zeer actieve relapsing remitting MS direct te starten met een meer effectief maar meer risicovoll ziektemodulerend middel, ofwel een tweedelijns middel. Bespreek hierbij met de patiënt welke behandeldoelen en voorkeuren voor hem/haar het meest relevant zijn en neem deze mee in de uiteindelijke beslissing.

Behandel patiënten met alemtuzumab alleen in een centrum met uitgebreide expertise in MS behandeling. Alemtuzumab mag alleen voorgeschreven worden aan mensen met zeer actieve relapsing remitting MS ondanks gebruik van een ziektemodulerend middel of bij patiënten met snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting MS

Behandel MS patiënten *niet* met mitoxantron tenzij het verwachte resultaat opweegt tegen de potentiële ernstige risico's en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Er is volgens de richtlijncommissie grote variatie in de voorkeuren van patiënten wat betreft keuze uit verschillende behandelingen. Shared-decision making is dan ook aangewezen. Shared-decision making is een overlegmodel waarin de behandelend arts patiënten helpt te bepalen wat de beste therapie is die hun waarden en voorkeuren belichaamt (Berger & Markowitz, 2018).

Kwalitatief onderzoek (Schlegel et al., 2018) suggereert dat patiënten een rol in de keuze van medicament op prijs stellen, maar er wel een grote rol van de neuroloog in het omkaderen van afweging van met name doeltreffendheid en veiligheid is. De commissie vindt dat er een grote rol voor de clinicus is weggelegd voor het in kaart brengen van prognostische factoren, en aan de hand hiervan een triage van mogelijke ziektemodulerende middelen uit te voeren (Rotstein & Montalban, 2019). Patiëntgebonden voorkeuren wat betreft veiligheid en doeltreffendheid zullen hierin meegewogen worden, evenals voorkeuren t.a.v. toedieningswijze, doseringsfrequentie en intensiteit van monitoring (Rotstein & Montalban, 2019). Hierbij is het profiel t.a.v. de mate waarin een patiënt risico's aanvaardt bijvoorbeeld minder groot bij hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht en een hogere sociaal economische status. Een geïnformeerde keuze kan wellicht tot een betere compliantie leiden. In een recent reviewpaper concluderen Ben-Zacharia et al. (2018) dat er redelijk bewijs is uit vragenlijsten en cohortstudies dat shared-decision making therapietrouw in MS bevordert.

Professioneel perspectief

Eerste- en tweedelijns ziektemodulerende middelen, toedieningsweg en ziekteprogressie

Over het algemeen geldt dat meer doeltreffende ziektemodulerende middelen ook een relatief groter risico op complicaties laten zien (Merkel et al. 2017). Derhalve vindt de commissie dat bij gunstige prognostische factoren en niet-zeer actieve MS, behandeling met een veiliger middel dat wat minder effectief is, een doeltreffende behandeling is.

Prognostische factoren voor het beloop van MS zijn recent gereviewed door Rotstein & Montalban. Hoewel er variatie tussen individuele studies is, zijn met een ernstiger ziektebeloop geassocieerd:

- oudere leeftijd bij eerste klachten
- mannelijk geslacht,
- roken
- lage circulerende 25-hydroxyvitamine D waarden
- niet-Europese afkomst
- veel comorbiditeit
- hoge relapse frequentie
- korte interval tussen eerste en tweede relapse
- hersenstam of ruggenmergsyndroom,
- slecht herstel na eerste relapse
- hoge EDSS score bij diagnose

- poly-symptomatisch begin
- vroege cognitieve klachten,
- veel T2 laesies op MRI scan
- hoog T2 laesie volume,
- gadolinium aankleurende laesies,
- infratentoriële en ruggenmerglaesies,
- atrofie van grijze stof/gehele hersenen,
- aanwezigheid van oligoclonale banden in liquor.

Hierbij is de mate van ziekteactiviteit radiologisch en klinisch de belangrijkste voorspeller van prognose. Verder zijn er een aantal nieuwe biomarkers beschreven die een ongunstig beloop voorspellen, zoals lichte keten neurofilament en chitinase, en atrofie van de *retinal nerve fiber layer* bij *optical coherence tomography* (OCT). Deze nieuwe biomarkers hebben hun weg naar de klinische praktijk echter nog niet geheel gevonden (Rotstein & Montalban, 2019).

Bij de stratificatie van ziektemodulerende middelen wordt in de dagelijkse klinische praktijk de onderverdeling eerste en tweedelijns therapie gemaakt, ofwel middelen die gemiddeld genomen minder effectief zijn met lager risicoprofiel of doeltreffender ziektemodulerende middelen met een relatief groter risico profiel (Merkel et al. 2017). Hoewel dit arbitraire keuzes zijn, worden met de eerstelijns middelen in het algemeen de interferonen- β , glatirameeracetaat, teriflunomide en dimethylfumaraat bedoeld. Als tweedelijns middelen worden fingolimod, cladribine, ocrelizumab, natalizumab en alemtuzumab genoemd (Merkel et al., 2017 et al., 2019; Rotstein & Montalban, 2019).

Deze overwegingen worden vooral gemaakt op basis van arbitraire vergelijkingen in doeltreffendheid en veiligheid zoals gerapporteerd in verschillende studies, en zoals vergeleken in de netwerk meta-analyse (zie deel 2 netwerkmeta-analyse; Klotz et al., 2019).

Tsvigoulis et al. (2015) hebben in subgroep analyses laten zien dat eerste- en tweedelijnsmiddelen niet verschilden in hun effect op ziekteprogressie, vastgesteld na 3 maanden: RR = 0.72 (95% BI: 0.65–0.80) respectievelijk RR = 0.72 (95% BI: 0.57–0.91). Ook de toedieningsweg (injectie vs. oraal) liet geen verschil zien: RR = 0.75 (95% BI: 0.64–0.87) respectievelijk RR = 0.74 (95% BI: 0.66–0.83). Tsvigoulis et al. (2015) voegden hieraan toe: *“Either considerable (5–20%) or significant (>20%) rates of loss to follow-up were reported in many study protocols, while financial and/or other support from pharmaceutical industries with a clear conflict of interest on the study outcomes was documented in all included studies”*.

Bij een zeer actieve MS (zie bovenstaande definities in tabel 6) kan overwogen worden om direct met een *high-efficacy* ziektemodulerende therapie te starten. De doeltreffendheid van deze interventie is beperkt onderzocht. Merkel et al. (2017) onderzochten voor drie middelen (alemtuzumab, natalizumab en fingolimod) of vroeg of laat starten een verschillend effect had op relapses, invaliditeit en MRI-uitkomsten. Zij concludeerden: *“Earlier treatment with high-efficacy, higher-risk therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis leads to better control of relapse activity than their later initiation. (...) The evidence reported for disability and MRI outcomes is inconclusive”*.

In 2019 heeft alemtuzumab een herbeoordeling van de EMA ondergaan na meldingen van ernstige

cardiovasculaire reacties, auto-immuun hepatitis en hemofagocytair lymfocytair histiocytose (HLH). De EMA adviseert nu om alemtuzumab alleen voor te schrijven aan mensen met zeer actieve relapsing-remitting MS ondanks gebruik van een ziektemodulerend middel. Alemtuzumab mag niet worden voorgeschreven aan mensen met aandoeningen van het hart, bloedcirculatie, stollingsstoornissen of andere autoimmuunaandoeningen. Alemtuzumab mag alleen voorgeschreven worden in een ziekenhuis met de juiste IC faciliteiten en artsen die goed op de hoogte zijn van potentiële ernstige bijwerkingen.^[1]

De indicatie voor mitoxantron wordt door de EMA gedefinieerd als "Mitoxantrone is indicated for treatment of patients with highly active relapsing multiple sclerosis associated with rapidly evolving disability where no alternative therapeutic options exist". De reden hiervoor zijn de ernstige bijwerkingen van mitoxantron, zoals de behandlungs-geassocieerde acute lymfatische leukemie en cardiotoxiciteit. De commissie is derhalve van mening dat patiënten met MS gezien veelvuldige alternatieven niet met mitoxantron behandeld dienen te worden.^[2]

Overzicht van ziektemodulerende middelen met contra-indicaties, risico's en adviezen voor monitoring

Middel	Contra-indicaties	Relatieve contra-indicaties	Bijwerkingen	Monitoring
Alemtuzumab	HIV-infectie; Actieve infectie; Cardiovasculaire voorgeschiedenis; Stollingsstoornissen; Autoimmuunaandoeningen anders dan MS; Gebruik immuunsuppressiva	Infecties: Dragerschap HBV en/of HCV; Dragerschap HPV bij vrouwen; Actieve en latente tuberculose; Geen VZV hebben doorgemaakt en niet gevaccineerd; Hyper- en hypothyreoïdie Bestaande en/of actieve maligniteit	Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak): Infusiereacties; (Ernstige) virusinfecties Secundaire autoimmuunziekten: Hyper- en hypothyreoïdie; Immungemedieerde thrombocytopenie; Autoimmuun nefropathieën; Autoimmuun hepatitis; Hemofagocytair lymfocytair histiocytose Zeldzame bijwerkingen: Maligniteiten; Listeria meningitis; Ernstige cardiovasculaire reacties	Monitoring: Frequente bloedonderzoek Urineonderzoek Driemaandelijkse vrouwen jaccytologie en Rondom infecties Profylaxe tegen reacties; Profylaxe tegen infectie Adviezen: Listeria-vrij voedsel Vaccinaties: Tenminste één behandeling behandeling vaccins toe Overweeg vaccinatie van antilichaamreactie patiënten

Middel	Contra-indicaties	Relatieve contra-indicaties	Bijwerkingen	Monitoring
Cladribine	<p>Immuungecompromiteerd door: HIV-infectie; Immuungepromiteerd anderszins</p> <p>Infecties: Actieve tuberculose; Actieve hepatitis; Actieve chronische infecties anderszins</p> <p>Actieve maligniteit Matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min)</p>	<p>Latente tuberculose; Dragerschap HBV en of HCV; Matig-ernstige; leverfunctiestoornissen</p>	<p>Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak): Lymfopenie; HZV infecties; Huiduitslag, alopecia</p> <p>Zeer zeldzame bijwerkingen: Tuberculose</p> <p>Frequenter optreden maligniteiten gemeld</p>	<p>Monitoring: Bloedcontrole Niet starten binnen 6 weken met een levengeen levenslange toediening en zolang lymfopenie aanwezig.</p> <p>VZV-vaccinatie negatieve proef</p> <p>Adviezen: Standaardscreening voor kanker</p>
Dimethylfumaraat		<p>Voorzichtigheid bij: Ernstige gastrointestinale klachten; Lymfopenie</p>	<p>Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak): "Flushing"; Gastrointestinale klachten; Lymfopenie</p> <p>Optreden gemeld: Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)</p>	<p>Monitoring: Frequente bloedcontrole</p> <p>Adviezen: Inname met voedsel Overweeg tevens voorschrijven van carbasalaatc bij hinderlijke klachten</p> <p>Vaccinaties: Tijdens gebrekkige immuniteit verzwakt vaccineren</p>

Middel	Contra-indicaties	Relatieve contra-indicaties	Bijwerkingen	Monitoring
Fingolimod	<p>Immuungecompromiteerd door:</p> <p>HIV-infectie;</p> <p>Gebruik immuunsuppressiva;</p> <p>Immuungepromiteerd anderszins</p> <p>Infecties:</p> <p>Tuberculose;</p> <p>Ernstig actieve en/of actieve chronische infecties anderszins</p> <p>Actieve maligniteit</p> <p>Ernstige hartaritmieën</p> <p>Ernstige leverfunctiestoornissen</p>	<p>Geen VZV hebben doorge-maakt en niet gevaccineerd;</p> <p>Lichte tot matige leverfunctiestoornissen;</p> <p>Ernstige respiratoire aandoeningen;</p> <p>COPD</p>	<p>Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak):</p> <p>Vertraging hartgeleiding bij eerste inname;</p> <p>Lymfopenie;</p> <p>Stijging leverenzymwaarden;</p> <p>Herpes infectie;</p> <p>Basaalcelcarcinoom;</p> <p>HypertensiBijwerkingen (soms):</p> <p>Macula oedeem;</p> <p>Melanoom</p> <p>Optreden gemeld: PML</p>	<p>Voor eerste ECG;</p> <p>Cardiologisch geïndiceerd</p> <p>VZV serolog indien nega</p> <p>Overweeg v HPV;</p> <p>Oogheelkur indien geïnc</p> <p>Cardiale eer monitoring</p> <p>Monitoring: Frequente b</p> <p>Adviezen: Inspectie hu basaalcelcar huidtumorei behandeling behandeling</p> <p>Vaccinaties: Levend verz vermijden ti behandeling</p>
Glatirameeracetaat		<p>Hartafwijkingen;</p> <p>Nierfunctiestoornissen;</p> <p>Cosmetische bezwaren</p> <p>huidinduratie</p>	<p>Frequente bijwerkingen:</p> <p>Huidreacties op de injectieplaats;</p> <p>'Onmiddellijke Post-injectie-reactie'</p>	<p>Monitoring: Controleer b nierinsufficië nierfunctie</p> <p>Adviezen: Educatie inj Informatie o Post-injectie</p>

Middel	Contra-indicaties	Relatieve contra-indicaties	Bijwerkingen	Monitoring
Interferon-β	Ernstige depressie en/of suïcidale gedachten	Ernstige leverinsufficiëntie	<p>Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak):</p> <p>Griepachtige verschijnselen;</p> <p>Huidreacties op de injectieplaats;</p> <p>Stijging leverenzymwaarden;</p> <p>Leukopenie;</p> <p>Trombocytopenie;</p> <p>Hoofdpijn;</p> <p>Depressie</p> <p>Zeldzame bijwerkingen:</p> <p>Trombotische microangiopathie</p>	<p>Monitoring:</p> <p>Bloedcontrole</p> <p>Neutralisatiecontrole in j</p> <p>Adviezen:</p> <p>Bij griepachtig overweeg NSAIDs.</p> <p>Bij algehele hoofdpijn en bloeddruk (microangiopathie)</p>
Natalizumab	<p>Immuungecompromiteerd door:</p> <p>Gebruik immuunsuppressiva;</p> <p>Immuungepromiteerd anderszins</p> <p>Infecties:</p> <p>PML</p> <p>Combinatie met andere ziektemodulerende behandelingen</p> <p>Actieve maligniteit anders dan basaalcelcarcinoom</p>	Patiënten met een hoog uitgangrisico op PML	<p>Bijwerkingen (zeer vaak):</p> <p>Infusiegerelateerde bijwerkingen;</p> <p>Infecties</p> <p>Belangrijke bijwerking: PML</p>	<p>Monitoring:</p> <p>Frequente bloedsomloop</p> <p>Aanwezigheid anti-JVC-antistoffen</p> <p>Indien anti-JVC-positief: Intensievere hersenen monitoring</p>

Middel	Contra-indicaties	Relatieve contra-indicaties	Bijwerkingen	Monitoring
Ocrelizumab	Ernstig immuungecompromiteerd Infecties: Actieve HBV, HBC en/of VZV infectie Actieve infecties anderszins Actieve maligniteit		Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak): Infusiereacties; (Herpes) infecties	Monitoring: Bloedconcentratie gift Rondom infusie Premedicatie allergische reactie Infusie reactie Vaccinaties: Geen vaccinatie of verzwakte na behandeling celrepletie is

Deze tabel is bedoeld om een aantal patiëntkarakteristieken en voorkeuren aan te halen die een rol kunnen spelen voor een ziektemodulerend middel. De leden van de richtlijn commissie zijn zich er van bewust dat ze met deze tabel niet compleet zijn. Beleid bij MS en zwangerschap in relatie tot de verschillende ziektemodulerende middelen wordt behandeld in de module '[MS en zwangerschap](#)' van deze richtlijn. De lezer wordt voor een volledig overzicht verwezen naar Farmacotherapeutisch kompas, de SmPC-teksten van de individuele middelen en lokale protocollen. De ziektemodulerende middelen zijn in alfabetische volgorde weergegeven.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Vanwege veiligheidsaspecten van tweedelijnsmiddelen is starten met een eerstelijnsmiddel de eerste optie. Bij een zeer actieve MS (zie bovenstaande definities) kan overwogen worden om direct met een *high-efficacy* ziektemodulerende therapie te starten. Eerdere behandeling met een effectiever (maar minder veilig) middel kan leiden tot een betere controle van relapse activiteit.

Kosten en middelen

Er zijn bij de werkgroep geen voor Nederland toepasbare kosteneffectiviteitsstudies bekend waarin alle besproken ziektemodulerende middelen een plaats hebben.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Fingolimod en cladribine, beide tweedelijns middelen, worden niet vergoed als zij direct als eerste middel bij zeer actieve ziekte worden ingezet. Fingolimod en cladribine worden alleen vergoed als eerst een ander middel niet effectief is gebleken. Voor patiënten is dit niet aanvaardbaar. De werkgroep is van mening dat alle tweedelijns middelen direct inzetbaar moeten kunnen zijn bij patiënten met zeer actieve MS.

Rationale

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen zijn de beschikbare gegevens per middel. Gezien de twijfel over de vergelijkbaarheid van trialpopulaties komt de commissie niet tot specifieke voorkeuren per middel in de categorie eerstelijnsmiddelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide en dimethylfumaraat) en tweedelijnsmiddelen (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab en cladribine).

[1] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>

[2] https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/novantrone-article-30-referral-annex-iii_en.pdf. Actueel: 31 juli 2019.

Onderbouwing

Achtergrond

Deel 1: samenvatting literatuur directe vergelijking ziektemodulerende middelen[1]

In de module 'Start ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS' zijn de effectiviteit en veiligheid van ziektemodulerende middelen in vergelijking met placebo bij relapsing remitting MS besproken, voor zover daarover RCTs zijn gepubliceerd. Ook zijn in de module 'Start ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS' de factoren die meegewogen kunnen worden bij het wel of niet starten van ziektemodulerende middelen, behandeld. In deze paragraaf wordt nagegaan of er, voor zover er een indicatie voor het starten met behandelen met een ziektemodulerend middel aanwezig is, verschillen zijn in de netto-baten (balans van gewenste en ongewenste effecten) van de verschillende ziektemodulerende middelen.

Deel 2: netwerkmeta-analyse

Bij een netwerkmeta-analysen kunnen de volgende kanttekeningen worden gemaakt:

- een netwerkmeta-analyse heeft altijd betrekking op een individuele uitkomstmaat;
- het gebruik van netwerkmeta-analyse voor informatie over klinische besluitvorming berust op de relatieve effecten van ieder paar interventies én de kwaliteit van bewijs van iedere relatieve effect;
- noch de grootte van de relatieve effecten noch de kwaliteit van bewijs is op zichzelf voldoende om conclusies te trekken. Immers de suggestie dat de ene behandeling beter is dan de andere kan berusten op zowel hoge als lage kwaliteit van bewijs. Hoge kwaliteit van bewijs kan er ook zijn voor het ontbreken van verschil in effectiviteit van een behandeling;
- zelden zal met een netwerkmeta-analyse vastgesteld kunnen worden dat één behandeling duidelijk superieur is aan de andere behandelingen.

Met andere woorden, er kunnen *categorieën* van interventies worden beschreven: interventies die superieur aan andere zijn, interventies met intermediaire effectiviteit en interventies die inferieur aan andere zijn. Het categoriseren berust op zowel de relatieve effecten als de kwaliteit van bewijs.

[1] Voor de wijze waarop de uitkomstmaten zijn gemeten, wordt verwezen naar de voetnoten van appendix 6 van de Europese richtlijn. (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Conclusies

Deel 1: samenvatting literatuur directe vergelijking ziektemodulerende middelen[1]

Review 1. Interferon- β versus glatirameeracetaat

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-b vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized Relapse Rate bij een follow-up duur van 96-104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96-104 weken voor de annualized relapse rate -gemiddeld voor beide doseringen en toedieningsroutes- 0.05 relapse minder (95% BI: 0.21 minder tot 0.11 meer) zien per patiënt per jaar in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Calabrese et al., 2012</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-b vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 96-104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96-104 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een vermindering van het relatieve effect zien met 2% (RR: 0.98; 95% BI: 0.90-1.06 en een risicoverschil van 12 patiënten vrij van relapse minder per 1000 (95% BI: 61 minder tot 36 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Cadavid et al., 2009; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-b vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor toenemende invaliditeit een toename van het relatieve risico zien met 4% (RR: 1.04; 95% BI: 0.83-1.31) en een risicoverschil van 8 patiënten meer met toenemende invaliditeit (95% BI: 34 minder tot 62 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: O'Connor et al., 2009</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit interferon-b vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Aantal patiënten zonder nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het aantal patiënten zonder nieuwe of groter wordende T2 laesies een toename van het relatieve effect zien met 8% (RR: 1.08; 95% BI: 0.86-1.36) en een risicoverschil van 30 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 52 minder tot 135 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Mikol et al., 2008</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit interferon-b vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Aantal patiënten zonder gadolinium aankeurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het aantal patiënten zonder gadolinium aankeurende laesies een toename van het relatieve effect zien met 21% (RR: 1.21; 95% BI: 1.08-1.35) en een risicoverschil van 141 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 54 meer tot 234 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Mikol et al., 2008</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit interferon-b vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Aantal nieuwe gadolinium aankeurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het aantal nieuw gadolinium aankeurende laesies een vermindering met gemiddeld 0.15 laesies zien (95% BI: 0.48 minder tot 0.17 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: O'Connor et al., 2009</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-b vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48-104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-104 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 15% (RR: 1.15; 95% BI: 0.75-1.77) en een risicoverschil van 5 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 9 minder tot 28 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Cadavid et al., 2009; Calabrese et al., 2012; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-b vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 208 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 208 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 78% (RR: 1.78; 95% BI: 0.62-5.16) en een risicoverschil van 56 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 27 minder tot 297 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bron: O'Connor et al., 2009</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-b vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48-104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-104 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een toename van het relatieve risico zien met 30% (RR: 1.30; 95% BI: 0.68-2.47) en een risicoverschil van 29 patiënten meer met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 31 minder tot 142 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Cadavid et al., 2009; Calabrese et al., 2012; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-b vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 208 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 208 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een toename van het relatieve risico zien met 2% (RR: 1.02; 95% BI: 0.55-1.88) en een risicoverschil van 4 patiënten meer met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 96 minder tot 189 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bron: O'Connor et al., 2009</p>
--	--

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-b vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 1.0-1.01) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bron: O'Connor et al., 2009</p>
--	--

Review 2. Teriflunomide versus interferon

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit teriflunomide vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized Relapse Rate bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor de annualized relapse rate 0.04 relapse meer (95% BI: 0.17 minder tot 0.25 meer) zien per patiënt per jaar in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Vermersch et al., 2014</p>
--	--

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit teriflunomide vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een vermindering van het relatieve effect zien met 32% (RR: 0.68; 95% BI: 0.57-0.83 en een risicoverschil van 271 patiënten vrij van relapse minder per 1000 (95% BI: 152 minder tot 364 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Vermersch et al., 2014</p>
<p>-----</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit teriflunomide vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p>Er werden geen MRI-uitkomsten gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een vermindering van het relatieve risico zien met 49% (RR: 0.51; 95% BI: 0.27-0.98 en een risicoverschil van 104 patiënten minder met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 4 minder tot 154 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Vermersch et al., 2014</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor studieuitval om willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 31% (RR: 0.69; 95% BI: 0.42-1.11 en een risicoverschil van 89 patiënten minder met studieuitval om willekeurige reden per 1000 (95% BI: 167 minder tot 32 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Vermersch et al., 2014</p>
--	---

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Infecties bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 8% (RR: 1.08; 95% BI: 0.81-1.43) en een risicoverschil van 36 patiënten meer met infecties per 1000 (95% BI: 86 minder tot 194 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Vermersch et al., 2014</p>
--	---

Review 3. Fingolimod versus interferon-b

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit fingolimod vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized Relapse Rate bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor de annualized relapse rate 0.17 relapse minder (95% BI: 0.26 minder tot 0.08 minder) zien per patiënt per jaar in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>
--	--

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit fingolimod vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 19% (RR: 1.19; 95% BI: 1.11-1.29 en een risicoverschil van 131 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 76 meer tot 201 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit fingolimod vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 26% (RR: 0.74; 95% BI: 0.45-1.22) en een risicoverschil van 21 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 43 minder tot 17 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit fingolimod vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Aantal patiënten zonder nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor het aantal patiënten zonder nieuwe of groter wordende T2 laesies een toename van het relatieve effect zien met 20% (RR: 1.20; 95% BI: 1.04-1.39) en een risicoverschil van 91 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 18 meer tot 178 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit fingolimod vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies een toename van het relatieve effect zien met 12% (RR: 1.12; 95% BI: 1.05-1.19) en een risicoverschil van 97 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 40 meer tot 154 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit fingolimod vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies een vermindering met gemiddeld 0.28 laesies zien (95% BI: 0.50 minder tot 0.06 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 41% (RR: 1.41; 95% BI: 0.92-2.18) en een risicoverschil van 30 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 6 minder tot 88 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 31% (RR: 0.69; 95% BI: 0.45-1.07) en een risicoverschil van 32 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 57 minder tot 7 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Infecties bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor infecties geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.86-1.17) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>
<p>Zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Maligniteit bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor maligniteit geen verschil zien (RR: niet berekend vanwege niet optreden van een maligniteit) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

Review 4. Alemtuzumab versus interferon-b

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized Relapse Rate (follow-up 104-156 weken)</i></p> <p>.Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 weken voor de annualized relapse rate 0.25 relapse minder (95% BI: 0.33 minder tot 0.18 minder) zien per patiënt per jaar in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized Relapse Rate (follow-up 260 weken)</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 260 weken voor de annualized relapse rate 0.23 relapse minder (95% BI: 0.30 minder tot 0.16 minder) zien per patiënt per jaar in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Camms223, 2008</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 104-156 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 38% (RR: 1.38; 95% BI: 1.26-1.51) en een risicoverschil van 198 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 136 meer tot 266 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 260 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 260 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 67% (RR: 1.67; 95% BI: 1.29-2.17 en een risicoverschil van 272 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 118 meer tot 474 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken)</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 en 260 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 41% (RR: 0.59; 95% BI: 0.40-0.86) respectievelijk 57% (RR: 0.43; 95% BI: 0.24-0.78) en een risicoverschil van 8 patiënten minder (95% BI: 34 minder tot 62 minder) respectievelijk 154 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 59 minder tot 205 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008*</p> <p>*Dit is de enige studie die ook voor een follow-up van 260 weken rapporteerde.</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Aantal patiënten met nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het aantal patiënten met nieuwe of groter wordende T2 laesies een vermindering van het relatieve risico zien met 23% (RR: 0.77; 95% BI: 0.60-1.00) en een risicoverschil van 139 patiënten minder met laesies per 1000 (95% BI: 242 minder tot 0 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012</p>

<p>Laag GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken</i> Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 en 260 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een vermindering van het relatieve risico zien met 69% (RR: 0.31; 95% BI: 0.17-0.55) respectievelijk 65% (RR:0.35; 95% BI: 0.13-0.95) en een risicoverschil van 54 patiënten minder (95% BI: 35 minder tot 65 minder) respectievelijk 85 patiënten minder met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 7 minder tot 114 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect). Dit is echter een artefact omdat alemtuzumab in een veel lagere frequentie wordt toegediend dan interferon-b.</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008*</p> <p>*Dit is de enige studie die ook voor een follow-up van 260 weken rapporteerde.</p>
-------------------------------------	--

<p>Laag GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om willekeurige redenen bij een follow-up duur van 104-156 weken</i> Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 64% (RR: 0.36; 95% BI: 0.25-0.52) en een risicoverschil van 178 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 133 minder tot 208 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect). Dit is echter een artefact omdat alemtuzumab in een veel lagere frequentie wordt toegediend dan interferon-b.</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008</p>
-------------------------------------	--

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Infecties bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 en 260 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 32% (RR: 1.32; 95% BI: 1.10-1.58) respectievelijk 41% (RR:1.41; 95% BI: 1.13-1.76) en een risicoverschil van 174 patiënten meer (95% BI: 53 meer tot 315 meer) respectievelijk 207 patiënten meer infecties per 1000 (95% BI: 66 meer tot 384 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008*</p> <p>*Dit is de enige studie die ook voor een follow-up van 260 weken rapporteerde.</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 weken voor mortaliteit een risicoverschil zien van 4 overleden patiënten meer per 1000 (95% BI: 11 minder tot 4 meer) en bij een follow-up duur van 260 weken geen verschil (RR 1; 95% BI: 0.97-1.03) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008*</p> <p>*Dit is de enige studie die ook voor een follow-up van 260 weken rapporteerde.</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Maligniteit bij een follow-up duur van 260 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 260 weken voor maligniteit een risicoverschil van 2 patiënten met een maligniteit minder per 1000 zien in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008</p>

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Auto-immuunziekten (immuun-gemedieerde trombocytopenische purpura)** bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 en 260 weken voor auto-immuunziekten een toename van het relatieve risico zien met 168% (RR: 2.68; 95% BI: 0.56-12.90) respectievelijk 98% (RR:1.98; 95% BI: 0.18-21.53) en een risicoverschil van 3 patiënten meer (95% BI: 1 minder tot 24 meer) respectievelijk 9 patiënten meer per 1000 (95% BI: 8 minder tot 192 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008*</p>
--	--

*Dit is de enige studie die ook voor een follow-up van 260 weken rapporteerde.

** Dit is de enige auto-immuungemedieerde bijwerking die in de Europese richtlijn gerapporteerd wordt. Zie verder in paragraaf Professioneel perspectief van deze module waar ook andere auto-immuungemedieerde bijwerkingen in relatie tot alemtuzumab worden genoemd.

Review 5. ocrelizumab versus interferon-b

<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit ocrelizumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized Relapse Rate bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor de annualized relapse rate 0.13 relapse minder (95% BI: 0.18 minder tot 0.08 minder) zien per patiënt per jaar in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>
--	--

<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit ocrelizumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 19% (RR: 1.19; 95% BI: 1.12-1.26 en een risicoverschil van 128 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 81 meer tot 175 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Havrdová et al., 2018</p>
--	---

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit ocrelizumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Verbetering invaliditeit bevestigd na 12 en 24 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat voor verbetering invaliditeit een toename van het relatieve effect zien met 35% (RR: 1.35; 95% BI: 1.02-1.79) en een risicoverschil van 40 patiënten meer met verbetering invaliditeit (95% BI: 2 meer tot 91 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit ocrelizumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 40% (RR: 0.60; 95% BI: 0.46-0.80) en een risicoverschil van 67 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 90 minder tot 33 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid ocrelizumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen en studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>.Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen en om willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 54% (RR: 0.46; 95% BI: 0.30-0.70) respectievelijk 40% (RR: 0.60; 95% BI: 0.48-0.75) en een risicoverschil van 42 patiënten minder met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 54 minder tot 23 minder) respectievelijk 80 patiënten minder (95% BI: 50 minder tot 104 minder) vanwege studieuitval om willekeurige reden in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>

<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid ocrelizumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>(Parasitaire) infecties bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 11% (RR: 1.11; 95% BI: 1.02-1.22) en een risicoverschil van 58 patiënten met infecties meer per 1000 (95% BI: 10 meer tot 115 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor mortaliteit een halvering van het relatieve risico zien (RR: 0.50; 95% BI: 0.05-5.51) en een risicoverschil van 1 overleden patiënt minder per 1000 (95% BI: 8 minder tot 5 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-b bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Maligniteit bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor maligniteit een verdubbeling van het relatieve risico zien (RR: 2.00; 95% BI: 0.37-10.90) en een risicoverschil van 2 patiënten meer met een maligniteit per 1000 (95% BI: 5 minder tot 10 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>

Deel 2: netwerkmeta-analyse

'Annualized relapse rate'

Middelen met een redelijke kwaliteit van bewijs voor een relatief grote impact op de 'annualized relapse rate' zijn natalizumab en alemtuzumab (tabel A). Glatirameeracetaat en interferon-b zijn middelen met een redelijke kwaliteit van bewijs voor een relatief geringe impact op de 'annualized relapse rate' (tabel A).

Tabel A. Ziektemodulerende middelen gerangschikt naar afnemende effectgrootte voor de uitkomst 'annualized relapse rate'. Dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties.

Ziektemodulerend middel	Kwaliteit van bewijs	Middel vs. placebo WMD (95% BI)*
Natalizumab	Redelijk	-0.50 (-0.63; -0.37)
Alemtuzumab	Redelijk	-0.35 (-0.45; -0.25)
Ocrelizumab	Redelijk	-0.23 (-0.31; -0.15)
Fingolimod	Redelijk	-0.22 (-0.27; -0.17)
Dimethylfumaraat	Redelijk	-0.19 (-0.24; -0.14)
Cladribine	Hoog	-0.19 (-0.24; -0.14)
Mitoxantron	Zeer laag	-0.18 (-0.30; -0.06)
Teriflunomide	Laag	-0.13 (-0.21; -0.04)
Glatirameeracetaat	Redelijk	-0.12 (-0.17; -0.08)
Interferon-b	Redelijk	-0.10 (-0.17; -0.04)

Noot: * WMD: gewogen gemiddeld verschil. Een groter verschil wijst op een grotere vermindering van de 'annualized relapse rate' bij gebruik van een ziektemodulerend middel.

Opmerking: Zie voor details van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs de paragraaf 'kwaliteit van bewijs'.

'Vrij zijn van relapses'

Redelijk tot hoge kwaliteit van bewijs voor een relatief grote impact op de uitkomst 'vrij van relapses' is er voor ocrelizumab (tabel B). Er is redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs dat natalizumab, fingolimod en cladribine in vergelijking met een placebo een 30 tot 60 procent grotere kans geven op 'vrij zijn van relapses' (tabel B).

Tabel B. Ziektemodulerende middelen gerangschikt naar afnemende effectgrootte voor de uitkomst 'vrij van relapses'. Dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties.

Ziektemodulerend middel	Kwaliteit van bewijs	Middel vs. placebo Relatief risico (95% BI)*
Mitoxantron	Zeer laag	3.02 (1.32; 6.94)
Alemtuzumab	Laag	2.39 (1.84; 3.10)
Ocrelizumab	Redelijk	2.05 (1.59; 2.65) (1.594; 2.645)-
Interferon-b	Laag	1.73 (1.35; 2.21)
Natalizumab	Hoog	1.59 (1.40; 1.81)
Fingolimod	Redelijk	1.44 (1.28; 1.63)
Cladribine	Redelijk	1.31 (1.17; 1.47)
Dimethylfumaraat	Laag	1.28 (1.14; 1.43)
Teriflunomide	Laag	1.25 (1.16; 1.36)
Glatirameeracetaat	Laag	1.17 (1.10; 1.25)

Noot: * RR > 1 wijst op een grotere mate van vrij zijn van relapses bij gebruik van een ziektemodulerend middel.

Opmerking: Zie voor details van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs de paragraaf 'kwaliteit van bewijs'.

'Toenemende invaliditeit'

Middelen met een redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs voor een relatief grote impact op 'toenemende invaliditeit' zijn ocrelizumab, alemtuzumab en in wat mindere mate natalizumab (tabel C).

Tabel C. Ziektemodulerende middelen gerangschikt naar afnemende effectgrootte voor de uitkomst 'toenemende invaliditeit'. Dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties. Met de kwaliteit van bewijs wordt bedoeld: de mate van zekerheid ten aanzien van de grootte van het effect.

Ziektemodulerend middel	Kwaliteit van bewijs	Middel vs. placebo Relatief risico (95% BI)*
Mitoxantron	Zeer laag	0.20 (0.05; 0.83)
Ocrelizumab	Redelijk	0.43 (0.28; 0.66)
Alemtuzumab	Redelijk	0.43 (0.26; 0.72)
Natalizumab	Hoog	0.59 (0.46; 0.75)
Dimethylfumaraat	Laag	0.65 (0.51; 0.84)
Fingolimod	Laag	0.71 (0.58; 0.88)
Teriflunomide	Laag	0.76 (0.62; 0.93)
Interferon-b	Laag	0.79 (0.62; 1.00)
Glatirameeracetaat	Laag	0.80 (0.64; 0.99)

Noot: * $RR < 1$ wijst op een geringere toename van invaliditeit bij gebruik van een ziektemodulerend middel.

Opmerkingen: Zie voor details van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs de paragraaf 'kwaliteit van bewijs'.

‘Studieuitval vanwege bijwerkingen’

Dimethylfumaraat en in mindere mate natalizumab zijn middelen met een redelijke kwaliteit van bewijs voor een relatief geringe impact op ‘studieuitval vanwege bijwerkingen’ (tabel D). Voor alemtuzumab, ocrelizumab en cladribine geven de uitkomsten een vertekend beeld omdat deze middelen in een veel lagere frequentie worden toegediend dan de andere middelen (tabel D).

Tabel D. Ziektemodulerende middelen gerangschikt naar toenemend risico voor de uitkomst ‘studieuitval vanwege bijwerkingen’. Dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties, en door verschil in toedieningsfrequentie

Ziektemodulerend middel	Kwaliteit van bewijs	Middel vs. placebo Relatief risico (95% BI)*
Alemtuzumab**	Redelijk	0.54 (0.25; 1.16)
Ocrelizumab**	Laag	0.78 (0.40; 1.52)
Dimethylfumaraat	Redelijk	0.97 (0.78; 1.21)
Cladribine**	Redelijk	1.13 (0.43; 2.95)
Natalizumab	Redelijk	1.26 (0.49; 3.21)
Fingolimod	Laag	1.41 (0.92; 2.16)
Interferon-b	Laag	1.72 (1.04; 2.86)
Teriflunomide	Laag	1.85 (1.01; 3.38)
Glatirameeracetaat	Laag	1.88 (1.09; 3.25)
Mitoxantron	Zeer laag	9.82 (0.57; 168.8)

Noten: * $RR < 1$ wijst op minder risico op studieuitval bij gebruik van een ziektemodulerend middel; ** Het relatief geringe risico op studieuitval is een artefact omdat deze middelen in een veel lagere frequentie worden toegediend dan de andere middelen.

Opmerkingen: Zie voor details van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs de paragraaf ‘kwaliteit van bewijs’.

* Het relatief geringe risico op studieuitval is een artefact omdat deze middelen in een veel lagere frequentie worden toegediend dan de andere middelen.

[1] Voor de wijze waarop de uitkomstmaten zijn gemeten, wordt verwezen naar de voetnoten van appendix 6 van de Europese richtlijn. (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Samenvatting literatuur

Bron voor de systematische literatuuranalyses was de Europese richtlijntekst met bijbehorende bijlagen (adaptatie). De opstellers van de Europese richtlijn zochten daartoe in de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane. De zoekverantwoording is weergegeven in appendix 2 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

De Europese werkgroep vond vier RCTs (Cadavid et al., 2009; Calabrese et al., 2012; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009) waarin glatirameeracetaat en interferon- β werden vergeleken, twee RCTs (Vermersch et al., 2014; Cohen et al., 2010) waarin teriflunomide en fingolimod met interferon- β werden vergeleken, drie RCTs (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2008; Coles et al., 2012) waarin alemtuzumab met interferon- β werd vergeleken en twee RCTs (Hauser et al., 2017) waarin ocrelizumab met interferon- β werd vergeleken.

De Nederlandse werkgroep verrichtte eind april 2018 een literatuursearch in de Cochrane Database of Systematic Reviews, Medline en Embase naar systematische reviews waarin een netwerkmeta-analyse werd verricht. Er werden twee systematische reviews en netwerkmeta-analysen gevonden waarin de *relatieve netto-baten* van de MS-middelen werden onderzocht (Tramacere et al., 2015; Fogarty, E., et al., 2016). De review van Tramacere et al. (2015) is een Cochrane Review waarin een beoordeling van de kwaliteit van bewijs met GRADE plaatsvond maar cladribine en ocrelizumab ontbreken. Fogarty et al. (2016) bevat geen beoordeling met GRADE. De werkgroep heeft daarom zelf een netwerkmeta-analyse verricht met behulp van de in de Europese richtlijn samengevatte studies.

Leeswijzer

De tekst bestaat uit twee delen:

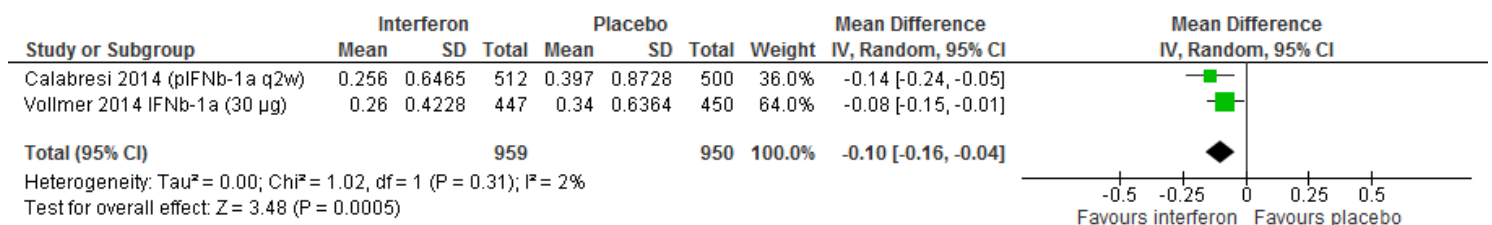
Deel 1 traditionele meta-analyse: samenvatting van de studies waarin twee ziektemodulerende middelen *direct* met elkaar worden vergeleken. De conclusies zijn per uitkomstmaat gegradeerd.

Deel 2 netwerkanalyse: beschrijving van de resultaten en conclusies van de netwerkmeta-analyse.

Wat is het verschil tussen een traditionele meta-analyse en een netwerkmeta-analyse?:

Meta-analyse: de resultaten van klinisch homogene studies worden kwantitatief samengevoegd tot een overall resultaat (zie figuur 1: interferon versus placebo). Doel hiervan is een meer nauwkeurige schatting van het effect doordat meer data worden gebruikt voor een statistische toets.

Een van de nadelen van de traditionele meta-analyse is dat alleen vergelijking van twee middelen (paarsgewijze vergelijkingen) mogelijk is, bijvoorbeeld van interferon versus placebo of van alemtuzumab versus interferon (zie verder op).

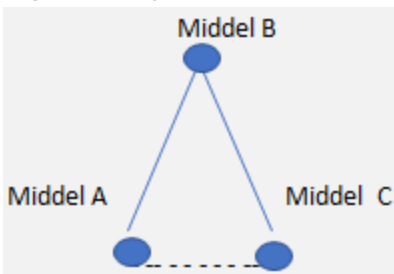


Figuur 1. Meta-analyse: annualized relapse rate (48-104 weeks follow-up)

Netwerkm-meta-analyse: dit is een uitbreiding van de traditionele meta-analyse. Vaak zijn voor een behandeling van een aandoening namelijk veel meer middelen beschikbaar dan alleen twee middelen. Idealiter zouden alle beschikbare middelen direct met elkaar vergeleken moeten zijn. Dit is echter lang niet altijd het geval. Sommige middelen zijn alleen met een placebo vergeleken, sommige middelen zijn alleen onderling vergeleken, en sommige middelen zijn onderling en met een placebo vergeleken. Bij een netwerkm-meta-analyse kunnen al deze vergelijkingen worden gecombineerd. Doel hiervan is om 1) een meer nauwkeurige schatting van het effect te verkrijgen en 2) een ranking te maken van welke middelen meer of minder effectief en/of veilig zijn.

Hoe werkt een netwerkm-meta-analyse? Een hypothetisch, zeer versimpeld voorbeeld: er zijn drie middelen A, B en C (figuur 2). Een clinicus of patiënt wil weten welke van de drie het meest effectief is. Er zijn studies waarin middel A met middel B is vergeleken en er zijn studies waarin middel B met middel C is vergeleken, maar er zijn geen studies waarin middel A met middel C is vergeleken. Een netwerkm-meta-analyse maakt gebruik van het feit dat in alle studies middel B is gebruikt en men daardoor middel A en middel C indirect kan vergelijken: het effect van middel A versus middel C – in termen van bijvoorbeeld gestandaardiseerd gemiddeld verschil ($SMD_{AC}^{Indirect}$) – kan worden geschat als het verschil van $SMD_{AB}^{direct} - SMD_{BC}^{direct}$. Als er wel studies zouden zijn waarin middel A met middel C is vergeleken dan kan $SMD_{AC}^{Indirect}$ worden gecombineerd (en gewogen) met SMD_{AC}^{Direct} tot SMD_{AC}^{Mixed} . SMD_{AC}^{Mixed} is in principe een meer nauwkeurige schatting dan de directe en indirecte schatting.

Figuur 2. Hypothetisch voorbeeld van een netwerk



Voor de netwerkm-meta-analyse in deel 2 zijn de placebo gecontroleerde vergelijkingen die in de module 'Start ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS' zijn besproken, gecombineerd met de vergelijkingen tussen twee middelen die in het eerste deel van deze module zijn besproken. *Wie dat wenst, kan na deze zeer beknopte inleiding over netwerkm-meta-analyse direct naar de conclusies gaan (pag. 171) en daarbij onderstaand 'ten geleide' gebruiken'.*

De conclusies van de netwerkm-meta-analyse hebben betrekking op de volgende uitkomstmaten: annualized relapse rate, vrij van relapse, toename van invaliditeit en stoppen vanwege bijwerkingen. Per uitkomstmaat wordt een tabel gepresenteerd waarin de middelen geordend zijn naar de grootte van het effect en per middel wordt aangegeven wat de kwaliteit van bewijs hiervoor is. Naarmate er voor meer middelen (zeer) lage kwaliteit van bewijs bestaat, of de betrouwbaarheidsintervallen rond de effectschattingen elkaar meer overlappen, is deze ordening des te onzekerder.

Ter illustratie de tabel met betrekking tot de annualized relapse rate.

Ziektemodulerend middel Kwaliteit van bewijs Middel vs. placebo

WMD* (95% BI)

Natalizumab Redelijk -0.50 (-0.63; -0.37)
 Alemtuzumab Redelijk -0.35 (-0.45; -0.25)
 Ocrelizumab Redelijk -0.23 (-0.31; -0.15)
 Fingolimod Redelijk -0.22 (-0.27; -0.17)
 Dimethylfumaraat Redelijk -0.19 (-0.24; -0.14)
 Cladribine Hoog -0.19 (-0.24; -0.14)
 Mitoxantron Zeer laag -0.18 (-0.30; -0.06)
 Teriflunomide Laag -0.13 (-0.21; -0.04)
 Glatirameeracetaat Redelijk -0.12 (-0.17; -0.08)
 Interferon- β Redelijk -0.10 (-0.17; -0.04)

* WMD: gewogen gemiddeld verschil. Een groter verschil wijst op een grotere vermindering van de 'annualized relapse rate' bij gebruik van een ziektemodulerend middel.

Opmerking: de getoonde rangorde is onzeker omdat diverse betrouwbaarheidsintervallen elkaar deels overlappen. Bij de beoordeling van de kwaliteit van bewijs is er rekening mee gehouden dat de placebogroepen in de loop der tijd gewijzigd (kunnen) zijn voor de uitkomst 'annualized relapse rate'. Zie voor details van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs de paragraaf 'kwaliteit van bewijs'.

Deel 1: samenvatting literatuur directe vergelijking ziektemodulerende middelen[1]

De klinische en niet-klinische effectiviteit evenals de tolereerbaarheid en veiligheid van de volgende middelen zijn met elkaar vergeleken. Voor de volgende middelen is volgens de Europese richtlijn direct bewijs voorhanden: glatirameeracetaat en interferon; teriflunomide en interferon; fingolimod en interferon; alemtuzumab en interferon en ocrelizumab en interferon.

Beschrijving studies

De meeste trials waren multicenter trials en door de industrie gesponsord. De middelen glatirameeracetaat, teriflunomide, fingolimod, alemtuzumab en ocrelizumab werden vergeleken met interferon- β .

Studiepopulaties

De studiegrootte varieerde tussen de 75 en 1292. Meer vrouwen dan mannen werden geïncludeerd (% vrouwen varieerde van 66% tot 70%). De gemiddelde leeftijd van de studiedeelnemers varieerde van 32 tot 37 jaar. De gemiddelde initiële EDSS-score bij de start van het onderzoek varieerde van 1.9 tot 2.84. De gemiddelde follow-up duur in de studies varieerde van 52 tot 260 weken. Het percentage studiedeelnemers dat eerder een ziektemodulerend middel had gebruikt varieerde van 0 tot 74. De gemiddelde ziekteduur varieerde van 1.1 tot 7.3 jaar. Het gemiddelde aantal relapses in het voorgaande jaar varieerde van 1.2 tot 1.9.

De inclusie- en exclusiecriteria die voor de trials werden gehanteerd zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1. Inclusiecriteria gebruikt in 10 RCTs

	Inclusie- en exclusiecriteria
Cadavid et al., 2009	Inclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> • between 18 and 55 years of age inclusive

- capable of giving written informed consent in English. Spanish speaking subjects who did not read English well gave written informed consent only if a relative or friend fluent in both English and Spanish was available to translate.
- one of the two following forms of demyelinating disease: (1) Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) by revised McDonald's criteria plus evidence of recent disease activity as shown by the development of one or more clinical and/or MRI attacks during the 6 previous months. Or (2) a Clinically Isolated Syndrome (CIS) characteristic of CNS demyelination (optic neuritis or transverse myelitis or brainstem attack) confirmed on examination with onset within the 6 prior months plus evidence of dissemination in time and space. Evidence of dissemination in space required two or more brain MRI lesions at least one of which was ovoid and/or periventricular. Evidence of dissemination in time for acute CIS (≤ 1 month) required ≥ 1 non-enhancing brain lesion, and for non-acute CIS (> 1 month) required ≥ 1 enhancing brain lesions.
- At baseline all subjects had EDSS between 0-5.5 inclusive.
- Females of childbearing potential agreed to practice adequate contraception and all females had a negative pregnancy blood test at screening and urine test at baseline.
- Screening laboratory results confirmed adequate function of the bone marrow, kidneys, and liver.

Exclusion criteria

Subjects were not enrolled in the study if they possessed any of the following conditions:

- onset of a relapse between screening and study day 1;
- history of any underlying conditions that could affect the CNS or interfere with the MRI results or any other evaluation in the study;
- standard metallic devices or foreign bodies that are contraindications for MRI;
- size or weight incompatible with the 3T dedicated head MRI unit;
- pregnancy or breast-feeding;
- known allergy or hypersensitivity to gadolinium chelates, albumin, interferons, GA, or mannitol;
- uncontrolled or clinically significant heart disease;
- history of unstable medical conditions that could be deemed clinically significant;
- intolerance or any contraindication to acetaminophen, ibuprofen, or steroids;
- inability, in the opinion of the principal investigator or staff, to be compliant with protocol requirements;
- participation in any clinical trial within the past six months;
- current addictions;
- active peptic ulcer disease;
- inability to administer subcutaneous injections either by self or by caregiver;
- medical, psychiatric or other conditions that could compromise the subject's ability to understand study information, to give informed consent, to comply with the trial protocol, or to complete the study;

	<ul style="list-style-type: none"> • claustrophobia; • uncontrolled head movements; • treatment with any interferon or GA; • prior use of total body lymphoid irradiation, monoclonal antibodies (e.g. anti-CD25, anti-CD52, anti VLA-4, anti-CD20), mitoxantrone, cyclophosphamide, cladribine, azathioprine, mycophenolate, IVIG, or cyclosporine A; or • corticosteroids in the prior 21 days.
Calabrese et al., 2012	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnosis of RRMS according to the McDonald/Polman diagnostic criteria for MS • age range 18–55 years and • an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of ≤ 5.0 <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients previously treated with immunosuppressive drugs were excluded from the study
Mikol et al., 2008	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • patients had at least one attack in the preceding 12 months and were clinically stable or neurologically improving during the 4 weeks before randomization <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • pregnancy or breastfeeding; • progressive MS; • treatment with steroids • (oral or systemic) or adrenocorticotrophic hormone within the previous 4 weeks; • previous treatment with interferon beta, glatiramer acetate, or cladribine; • total lymphoid irradiation; plasma exchange within the previous 3 months; • intravenous gamma globulin use within the previous 6 months; • cytokine or anticytokine therapy within the previous 3 months; • immunosuppressant use within the past 12 months.

<p>O'Connor et al., 2009</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment-naïve patients with relapsing remitting multiple sclerosis who met the 2001 McDonald and International Panel diagnostic criteria were enrolled. • Study participants were aged 18–55 years, • had had at least one relapse in the year before entry into the study, • had a baseline expanded disability status scale (EDSS) score of 0–5. • Women of childbearing capability had a negative pregnancy test and agreed to take adequate contraceptive measures during the trial. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • signs or symptoms that were better explained by a disease other than multiple sclerosis; • progressive forms of multiple sclerosis or heart disease; • treatment-experienced or had participated in previous trials of drugs for multiple sclerosis; • a history of severe depression, alcohol or drug misuse, or had made suicide attempts or had current suicidal ideations; • serious or acute liver, renal, or bone marrow dysfunction, • monoclonal gammaglobinopathy, or uncontrolled epilepsy; • intolerance, contraindication, or allergy to any of the drugs used in the study; • unable to have MRI; or • were unable to administer the study drug or have it administered by a care giver
<p>Vermersch et al., 2014</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • patients 18 years of age and older who met McDonald criteria for MS, • had a relapsing clinical course with or without progression, and • an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ≤ 5.5 at screening • relapse free for 30 days prior to randomization <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • prior use of subcutaneous (SC) IFNβ-1a, teriflunomide, or leflunomide; • prior or ongoing use of natalizumab, cladribine, mitoxantrone, or other immunosuppressants or use of other interferons, glatiramer acetate, intravenous immunoglobulins, or cytokine therapy within 3 months. • Patients had other relevant systemic illnesses, were pregnant and/or breast-feeding, or planning to conceive.

Cohen et al., 2010	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • age between 18 and 55 years of age, • a diagnosis of multiple sclerosis that met the revised McDonald criteria, • disease with a relapsing–remitting course, • at least one documented relapse during the previous year or at least two documented relapses during the previous 2 years, and • a score of 0 to 5.5 on the Expanded Disability Status Scale <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • documented relapse or corticosteroid treatment within 30 days before randomization, • active infection, macular edema, immunosuppression (either drug- or disease-induced), • clinically significant coexisting systemic disease <p>Previous recent therapy with either any type of interferon-b or glatiramer acetate was not a criterion for exclusion.</p>
Cohen et al., 2012	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • aged 18–50 years • relapsing-remitting multiple sclerosis fulfilling the 2005 McDonald criteria, • a disease duration of up to 5 years, • at least two relapses in the previous 2 years and at least one in the previous year, • expanded disability status scale (EDSS) scores of 3.0 or lower, and • cranial abnormalities on MRI attributable to multiple sclerosis. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressive disease course, • previous multiple sclerosis disease therapy (apart from corticosteroids), • previous immunosuppressive, investigational, or monoclonal antibody therapy, and • clinically significant autoimmunity other than multiple sclerosis.

<p>Coles et al., 2008</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnosis of relapsing–remitting multiple sclerosis (on the basis of the McDonald criteria) with an onset of symptoms no more than 36 months before the time of screening; • at least two clinical episodes during the previous 2 years; • a score of 3 or less on the Expanded Disability Status Scale (EDSS); and • one or more enhancing lesions, as seen on at least one of up to four monthly cranial magnetic resonance imaging (MRI) scans. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • previous disease modifying treatments; • a history of clinically significant autoimmunity; or • the presence of serum antithyrotropin-receptor antibodies.
<p>Coles et al., 2012</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18–55 years, with the following clinical characteristics: • relapsing-remitting multiple sclerosis fulfilling the 2005 McDonald diagnostic criteria; • disease duration of 10 years or less; • at least two attacks in the previous 2 years with at least one in the previous year; • at least one relapse while on interferon beta or glatiramer after at least 6 months of treatment; • expanded disability status scale (EDSS) scores of 5.0 or less; and • cranial and spinal MRI lesions fulfilling protocol-defined criteria. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressive forms of multiple sclerosis; • previous cytotoxic drug use or investigational therapy; • treatment within the previous 6 months with natalizumab, methotrexate, azathioprine or ciclosporin; and • a history of clinically significant autoimmunity other than multiple sclerosis.

Hauser et al., 2017 (2 RCTs)	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • an age of 18 to 55 years; • a diagnosis of multiple sclerosis (according to the 2010 revised McDonald criteria); • an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 0 to 5.5 at screening; • at least two documented clinical relapses within the previous 2 years or one clinical relapse within the year before screening; • magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showing abnormalities consistent with multiple sclerosis; and • no neurologic worsening for at least 30 days before both screening and baseline (day 1 trial visit) <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • a diagnosis of primary progressive multiple sclerosis; • previous treatment with any B-cell-targeted therapy or other immunosuppressive medication as defined in the protocol; and • a disease duration of more than 10 years in combination with an EDSS score of 2.0 or less at screening.
------------------------------	---

Voor de toegepaste dosering, toedieningsweg en follow-up duur in de hiervoor genoemde studies zie de evidence tabellen.

Review 1. Interferon- β versus glatirameeracetaat

Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate” (ARR)

Een RCT rapporteerde over de ARR (Calabrese et al., 2012; twee interferon-b-1a armen: subcutaan en intramusculair met een dosering van 44 μ g [3x/week] respectievelijk 30 μ g [1x/week]). Interferon- β verminderde -gemiddeld voor beide doseringen en toedieningsroutes- in vergelijking met glatirameeracetaat de ARR met 0.05 per persoon per jaar (95% BI: 0.21 minder tot 0.11 meer). De dosis van 30 μ g gaf geen reductie, die van 44 μ g gaf een reductie van 0.10 relapses per persoon per jaar. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van relapse

Drie RCTs (Cadavid et al., 2009; Mikol et al., 2008; O’Connor et al., 2009) rapporteerden over de proportie patiënten die na 96-104 weken vrij van een relapse waren gebleven. Interferon-b was in deze studies iets minder effectief dan glatirameeracetaat: RR=0.98 (95% BI: 0.90-1.06), of in absolute termen: 12 minder per 1000 (95% BI: 61 minder tot 36 meer). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS

Eén RCT (O'Connor et al., 2009) rapporteerde over toenemende invaliditeit. Volgens deze studie vertraagde interferon-b toenemende invaliditeit iets minder dan glatirameeracetaat: RR=1.04 (95% BI: 0.83-1.31), of in absolute termen: 8 patiënten meer per 1000 met toenemende invaliditeit (95% BI: 34 minder tot 62 meer) bij gebruik van interferon-b vergeleken met glatirameeracetaat.

Effectiviteit niet-klinisch

Aantal patiënten zonder nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies

Een RCT (Mikol et al., 2008) rapporteerde over het aantal patiënten met nieuwe T2-laesies. Volgens deze studie ging gebruik van interferon-b met minder nieuwe laesies gepaard dan met glatirameeracetaat: RR=1.08 (95% BI: 0.86-1.36) of in absolute termen: 30 patiënten meer zonder nieuwe laesies per 1000 (95% BI: 52 minder tot 135 meer) met interferon-b dan met glatirameeracetaat.

Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies

Een RCT (Mikol et al., 2008) rapporteerde over het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies. Volgens deze studie ging gebruik van interferon-b gepaard met een groter aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies dan gebruik van glatirameeracetaat: RR=1.21 (95% BI: 1.08-1.35), of in absolute termen: 141 patiënten meer per 1000 (95% BI: 54 tot 234 meer).

Aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies

Een RCT (O'Connor et al., 2009) rapporteerde over het aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies. Volgens deze studie ging gebruik van interferon-b gepaard met minder nieuwe gadolinium aankleurende laesies dan glatirameeracetaat: gemiddeld 0.15 minder (95% BI: 0.48 minder tot 0.17 meer).

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Er werden geen uitkomsten gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48-104 weken

Vier RCTs (Cadavid et al., 2009; Calabrese et al., 2012; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen. Op grond van de gecombineerde uitkomsten van deze studies was er nauwelijks verschil tussen interferon-b en glatirameeracetaat: RR =1.15 (95% BI: 0.75-1.77), of in absolute termen: 5 patiënten meer per 1000 (95% BI: 9 minder tot 28 meer) die stopten bij gebruik van interferon-b in vergelijking met glatirameeracetaat. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 208 weken

Eén RCT (O'Connor et al., 2009) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen na een follow-up duur van 208 weken. Volgens deze studie liet gebruik van interferon-b een groter risico op studieuitval zien dan glatirameeracetaat: RR=1.78 (95% BI: 0.62-5.16), of in absolute termen: 56 patiënten meer per 1000 (95% BI: 27 minder tot 297 meer) die stopten vanwege bijwerkingen.

Studieuitval om willekeurige redenen bij een follow-up duur van 48-104 weken

Vier RCTs (Cadavid et al., 2009; Calabrese et al., 2012; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009)

rapporteerden over studieuitval om een willekeurige reden. Op grond van de gecombineerde uitkomsten van deze studies had gebruik van interferon-b meer risico op studieuitval dan glatirameeracetaat: RR=1.30 (95% BI: 0.68-2.47), of in absolute termen: 29 patiënten meer per 1000 (95% BI: 31 minder tot 142 meer) die stopten. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 208 weken

Eén RCT (O'Connor et al., 2009) rapporteerde over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 208 weken. Volgens deze studie was er nauwelijks verschil tussen interferon-b en glatirameeracetaat: RR=1.02 (95% BI: 0.55-1.88), of in absolute termen: 4 patiënten meer per 1000 (95% BI: 96 minder tot 189 meer) die stopten bij gebruik van interferon.

(Ernstige) infecties

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

Mortaliteit

Eén RCT (O'Connor et al., 2009) rapporteerde over mortaliteit. Volgens deze studie was er geen verschil tussen interferon-b en glatirameeracetaat: RR=1.0 (95% BI: (1.0-1.01)).

Neoplasmata/maligniteit

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

Kwaliteit van bewijs

"Annualized Relapse Rate" (ARR)

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie en blinding, vertekening door veel ontbrekende uitkomsten) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<400 patiënten).

Proportie vrij van relapse

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie in alle studies en in sommige studies veel ontbrekende uitkomsten of onduidelijke blinding).

Toenemende invaliditeit

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie, ontbrekende uitkomsten, onduidelijke blinding).

Nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor risk of bias (hoog risico op performance bias) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor risk of bias (hoog risico op performance bias) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie, onduidelijk risico op performance bias, veel ontbrekende data) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<400 patiënten).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48-104 weken en stoppen om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48-104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie in alle studies en in sommige studies veel ontbrekende uitkomsten of onduidelijke blindering) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen en om willekeurige reden bij een follow-up duur van 208 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie, ontbrekende uitkomsten, onduidelijke blindering) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor risk of bias (hoog risico op performance bias) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Review 2. Teriflunomide versus interferon

Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate” (ARR)

Een RCT (Vermersch et al., 2014) rapporteerde over de ARR. Teriflunomide verminderde in vergelijking met interferon-b de ARR niet, er was een verschil van + 0.04 relapses per persoon per jaar (95% BI: 0.17 minder tot 0.25).

Proportie vrij van relapse

Een RCT (Vermersch et al., 2014) rapporteerde over de proportie patiënten die *na 48 weken* vrij van een relapse waren gebleven. Teriflunomide was in deze studie minder effectief dan interferon-b: RR = 0.68 (95% BI: 0.57-0.82), of in absolute termen: 271 patiënten minder per 1000 (95% BI: 152 tot 364 minder).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Effectiviteit niet-klinisch

Over geen van de MRI-uitkomsten werd gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Er werden geen uitkomsten gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48 weken

Een RCT (Vermersch et al., 2014) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen. In deze studie liet teriflunomide in vergelijking met interferon-b een kleiner risico op studieuitval vanwege bijwerkingen zien: RR=0.51 (95% BI: 0.27-0.98), of in absolute termen: 104 patiënten minder per 1000 (95% BI: 4 tot 154 minder).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48 weken

Een RCT (Vermersch et al., 2014) rapporteerde over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 48 weken. Volgens deze studie ging gebruik van teriflunomide in vergelijking met interferon-b gepaard met een kleiner risico op studieuitval: RR=0.69 (95% BI: 0.42-1.11), of in absolute termen: 89 patiënten minder per 1000 (95% BI: 167 minder tot 32 meer) die stopten om een willekeurige reden.

(Ernstige) infecties

Een RCT (Vermersch et al., 2014) rapporteerde over infecties. Volgens deze studie ging gebruik van teriflunomide in vergelijking met interferon-b gepaard met een enigszins verhoogd risico op infecties: RR=1.08 (95% BI: 0.81-1.43), of in absolute termen: 36 patiënten meer per 1000 (95% BI: 86 minder tot 194 meer).

Mortaliteit

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Neoplasma/maligniteit

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Kwaliteit van bewijs

"Annualized Relapse Rate" (ARR)

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (interferon was open-label, verschil in percentage uitvaller tussen beide groepen, onduidelijke randomisatieprocedure) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<400 patiënten).

Proportie vrij van relapse

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (interferon-b was open-label, verschil in percentage uitvaller tussen beide groepen, onduidelijke randomisatieprocedure) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij follow-up duur 48-104 weken en stoppen om willekeurige reden bij follow-up duur 48-104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (interferon-b was open-label, verschil in percentage uitvaller tussen beide groepen, onduidelijke randomisatieprocedure) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen en om willekeurige reden bij een follow-up duur van 208 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (interferon-b was open-label, verschil in percentage uitvaller tussen beide groepen, onduidelijke randomisatieprocedure) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Infecties

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (interferon-b was open-label, verschil in percentage uitvaller tussen beide groepen, onduidelijke randomisatieprocedure) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Review 3. Fingolimod versus interferon-b

Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate” (ARR)

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over de ARR. Fingolimod verminderde in vergelijking met interferon-b de ARR met 0.17 relapses per persoon per jaar (95% BI: 0.26 tot 0.08 minder).

Proportie vrij van relapse

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over de proportie patiënten die na 52 weken vrij van een relapse waren gebleven. Fingolimod was in deze studie effectiever dan interferon-b: RR=1.19 (95% BI: 1.11-1.29), of in absolute termen: 131 patiënten meer per 1000 (95% BI: 76 tot 201 meer) die vrij waren gebleven van een relapse.

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over toenemende invaliditeit. Volgens deze studie vertraagde fingolimod toenemende invaliditeit iets meer dan interferon-b: RR=0.74 (95% BI: 0.45- 1.22), ofwel in absolute termen: 21 patiënten minder per 1000 (95% BI: 43 minder tot 17 meer) bij gebruik van fingolimod vergeleken met interferon-b.

Effectiviteit niet-klinisch

Aantal patiënten zonder nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over het aantal patiënten met nieuwe of groter wordende T2-laesies. Volgens deze studie ging gebruik van fingolimod met minder nieuwe T2 laesies gepaard dan met interferon-b: RR=1.20 (95% BI: 1.04-1.39), ofwel in absolute termen: 91 patiënten meer per 1000 (95% BI: 18 tot 178 meer) met fingolimod dan met interferon-b.

Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies laesies

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies. Volgens deze studie ging gebruik van fingolimod gepaard met een groter aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies dan gebruik van interferon-b: RR=1.12 (95% BI: 1.05-1.19), ofwel in absolute termen 97 meer per 1000 (95% BI: 40 tot 154 meer).

Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over het gemiddelde aantal gadolinium aankleurende laesies. Volgens deze studie ging gebruik van fingolimod gepaard met een kleiner aantal gadolinium aankleurende laesies dan interferon-b: gemiddeld 0.28 minder (95% BI: 0.50 tot 0.06 minder).

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Er werden geen uitkomsten gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 52 weken

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen. Volgens deze studie ging gebruik van fingolimod in vergelijking met interferon-b gepaard met een groter risico op studieuitval vanwege bijwerkingen: RR=1.41 (95% BI: 0.92-2.18), ofwel in absolute termen 30 studie-uitvallers vanwege bijwerkingen meer per 1000 (95% BI: 6 minder tot 88 meer) met fingolimod dan met interferon-b.

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 52 weken

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 52 weken. Volgens deze studie liet gebruik van fingolimod een kleiner risico op studieuitval om willekeurige reden zien dan interferon-b: RR=0.69 (95% BI: 0.45-1.07) ofwel in absolute termen, 32 studie-uitvallers om willekeurige reden minder per 1000 (95% BI: 57 minder tot 7 meer) met fingolimod dan met interferon-b.

(Ernstige) infecties bij een follow-up duur van 52 weken

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over infecties. Volgens deze studie was er geen verschil in het optreden van infecties tussen fingolimod en interferon-b: RR=1.00 (95% BI: 0.86-1.17).

Mortaliteit bij een follow-up duur van 52 weken

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

Neoplasma/maligniteit bij een follow-up duur van 52 weken

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over het optreden van een neoplasma. Noch in de fingolimod-groep noch in de interferon-b-groep werd het optreden van een neoplasma waargenomen.

Kwaliteit van bewijs

“Annualized Relapse Rate” (ARR) bij follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten).

Proportie vrij van relapse bij follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten).

Toenemende invaliditeit bij follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blindering van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies bij follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blindering van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten).

Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies bij follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blindering van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten).

Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blindering van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (betrouwbaarheidsinterval sluit zowel verwaarloosbaar als aanmerkelijk effect in).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij follow-up duur van 52 weken en om willekeurige reden bij een follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blindering van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Infecties

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blindering van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Neoplasma/Maligniteit bij een follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blindering van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten), met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events) en met één niveau voor indirect bewijs: de follow-up duur van 52 weken was aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden die de Nederlandse werkgroep noodzakelijk vindt voor een beoordeling van het risico op het optreden van maligniteiten.

Review 4. Alemtuzumab versus interferon- β **Klinische effectiviteit**

“Annualized Relapse Rate” (ARR) bij een follow-up duur (104-156, 260 weken)

Twee RCTs (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012) rapporteerden over de ARR bij een follow-up duur van 104-156 weken. Een RCT (Camms223, 2008) rapporteerde ARR bij een follow-up duur van 260 weken. Alemtuzumab verminderde in vergelijking met interferon-b de ARR met 0.25 (95% BI: 0.33 tot 0.18 minder) relapses per persoon per jaar bij een follow-up duur van 104-156 weken. Bij een follow-up duur van 260 weken bleef dit verschil gehandhaafd: 0.23 (95% BI: 0.3 tot 0.16 minder) relapses per persoon per jaar minder met alemtuzumab in vergelijking met interferon-b. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur (104-156 weken, 260 weken)

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over de proportie patiënten die *na 104-156 weken* vrij van een relapse waren gebleven. Alemtuzumab was in deze studies effectiever dan interferon-b: RR=1.38 (95% BI: 1.26-1.51), of in absolute termen, 198 patiënten meer per 1000 (95% BI: 136 tot 266 meer) die vrij waren gebleven van een relapse. Bij een follow-up duur van 260 weken (Camms223, 2008) was dit verschil nog uitgesprokener: RR= 1.67 (95% BI: 1.29-2.17), ofwel in absolute termen, 272 patiënten meer per 1000 (95% BI: 118 tot 474 meer) die vrij van een relapse bleven met alemtuzumab in vergelijking met interferon-b. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS bij een follow-up duur (104-156, 260 weken)

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over toenemende invaliditeit *na 104-156 weken*. Alemtuzumab was in deze studies effectiever dan interferon-b: RR=0.59 (95% BI: 0.4-0.86) ofwel in absolute termen, 69 patiënten minder per 1000 (95% BI: 24 tot 101 minder) bij wie sprake was van toenemende invaliditeit met alemtuzumab in vergelijking met interferon-b. Bij een follow-up duur van 260 weken (Camms223, 2008) was dit verschil nog uitgesprokener: RR=0.43 (95% BI: 0.24-0.78), ofwel in absolute termen, 154 patiënten minder per 1000 (95% BI: 59 tot 205 minder) bij wie sprake was van toenemende invaliditeit met alemtuzumab in vergelijking met interferon-b. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Effectiviteit niet-klinisch

Aantal patiënten met nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies

Twee RCTs (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012) rapporteerden over het aantal patiënten met nieuwe of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Volgens deze studies ging gebruik van alemtuzumab met minder nieuwe of groter wordende T2 laesies gepaard dan met interferon-b: RR=0.77 (95% BI: 0.60-1.00), ofwel in absolute termen, 139 patiënten per 1000 (95% BI: 242 minder tot 0 minder) bij wie sprake was van nieuwe of groter wordende T2 laesies bij gebruik van alemtuzumab in vergelijking met interferon-b. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Overige MRI-uitkomsten (*aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies, gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies*) werden niet gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Er werden geen uitkomsten gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen *na 104-156 weken*. Volgens deze studies kwam studieuitval vanwege bijwerkingen minder vaak voor onder patiënten bij gebruik van alemtuzumab in vergelijking met interferon-b: RR=0.31 (95% BI: 0.17-0.55), ofwel in absolute termen, 54 studie uitvallers minder per 1000 (95% BI: 35 tot 65 minder) wanneer alemtuzumab in plaats van interferon-b werd gebruikt. Bij een follow-up duur van 260 weken (Camms223, 2008) bleef dit verschil gehandhaafd: RR=0.35 (95% BI: 0.13-0.95), ofwel in absolute termen, 85 patiënten minder per 1000 (95% BI: 7 tot 114 minder) wanneer alemtuzumab in plaats van interferon-b werd gebruikt. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 104-156 weken

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over studieuitval om willekeurige reden *na 104-156 weken*. Volgens deze studies verminderde alemtuzumab in vergelijking met interferon-b het risico op studieuitval om willekeurige reden: RR=0.36 (95% BI: 0.25-0.52), ofwel in absolute termen, 178 studie uitvallers minder per 1000 (95% BI: 133 tot 208 minder) wanneer zij alemtuzumab gebruikten in plaats van interferon-b. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

(Ernstige) infecties bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over infecties. Volgens deze studies hadden bij een follow-up duur van 104-156 weken meer patiënten een infectie met alemtuzumab in vergelijking met interferon-b: RR=1.32 (95% BI: 1.10-1.58), ofwel in absolute termen, 174 patiënten meer per 1000 (95% BI: 54 tot 315 meer) met een infectie bij gebruik van alemtuzumab in vergelijking met interferon-b. Bij een follow-up duur van 260 weken (Camms223, 2008) bleef dit verschil gehandhaafd: RR=1.41 (95% BI: 1.13-1.76), ofwel 207 patiënten meer per 1000 (95% BI: 66 tot 384 meer) met een infectie bij gebruik van alemtuzumab in vergelijking met interferon-b. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Mortaliteit bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over mortaliteit bij een follow-up duur van 104-156 weken. Volgens deze studies kwamen er vier sterfgevallen op 919 patiënten voor die alemtuzumab gebruikten en geen sterfgevallen in de interferon-b-groep (n=496). In de RCT die over 260 weken rapporteerde (Camms223, 2008) kwam in zowel de alemtuzumab-groep (n=108) als de interferon-b-groep (n=107) één sterfgeval voor.^[2] De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Neoplasma/maligniteit bij een follow-up duur van 104-156 weken

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over maligniteit bij een follow-up duur van 104-156 weken. In de alemtuzumab-groep was de incidentie van een maligniteit 0.4%, in de interferon-groep 0.6%, hetgeen suggereert dat er geen verschil is in risico op een maligniteit tussen alemtuzumab en interferon-b.^[3]

Auto-immuunziekten (immuun-gemedieerde trombocytopenische purpura [ITP]) (104-156, 260 weken)

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over immuungemedieerde trombocytopenische purpura bij een follow-up duur van 104-156 weken. Alemtuzumab verhoogt in vergelijking met interferon-b het risico op ITP enigszins: RR=2.68 (95% BI: 0.56-12.9), ofwel in absolute termen, 3 patiënten meer per 1000 (95% BI: 1 minder tot 24 mee) met ITP wanneer alemtuzumab in vergelijking met interferon-b werd gebruikt. Bij een follow-up duur van 260 weken (Camms223, 2008) bleef dit verschil gehandhaafd: 9 patiënten meer per 1000 (95% BI: 8 minder tot 192 meer) met ITP bij gebruik van alemtuzumab in vergelijking met interferon-b. Dit is de enige auto-immuungemedieerde bijwerking die in de Europese richtlijn gerapporteerd wordt. Zie verder in de paragraaf Professioneel perspectief van deze module waar ook andere auto-immuungemedieerde bijwerkingen in relatie tot alemtuzumab worden genoemd.

Kwaliteit van bewijs

“Annualized Relapse Rate” (ARR) bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (alle studies waren open label; uitkomstenbeoordelaars waren in twee studies niet geblindeerd).

“Annualized Relapse Rate” (ARR) bij een follow-up duur van 260 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (open label studie) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<400 patiënten).

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (alle studies waren open label; uitkomstenbeoordelaars waren in twee studies niet geblindeerd).

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 260 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (open label studie) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (alle studies waren open label; uitkomstenbeoordelaars waren in twee studies niet geblindeerd) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 260 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (open label studie) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blindering van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (alle studies waren open label; uitkomstenbeoordelaars waren in twee studies niet geblindeerd) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 260 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (open label studie) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (alle studies waren open label; uitkomstenbeoordelaars waren in twee studies niet geblindeerd) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Infecties bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blindering van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten) en met één niveau vanwege ernstige inconsistentie (een van de studies verschilt sterk in grootte effect van de twee andere studies; $I^2=71\%$; p-waarde χ^2 -toets op heterogeniteit: 0.03).

Infecties bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (alle studies waren open label; uitkomstenbeoordelaars waren in twee studies niet geblindeerd) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Mortaliteit bij een follow-up duur van 104-156 weken, 260 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Maligniteit bij een follow-up duur van 260 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Auto-immuunziekten (immuun-gemedieerde trombocytopenische purpura [ITP]) bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Review 5. ocrelizumab versus interferon-b

Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate” (ARR)

Twee RCTs (beide gerapporteerd in Hauser et al., 2017) rapporteerden over de ARR na een follow-up van 96 weken. Ocrelizumab verminderde in vergelijking met interferon-b de ARR met 0.13 (95% BI: 0.18 tot 0.08 minder) relapses per persoon per jaar. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van relapse

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en bijbehorende bijlagen. De werkgroep droeg vanwege het belang van deze uitkomstmaat voor de netwerkmeta-analyse een studie aan die na de publicatie van de Europese richtlijn verscheen en waarin wel data over de proportie vrij van relapse werden gepubliceerd (Havrdová et al., 2018). Deze data zijn gebaseerd op de OPERA I and OPERA II studies. De follow-up duur hiervan was 96 weken.

Ocrelizumab was in deze studies effectiever dan interferon-b: RR=1.19 ((95% BI: 1.12–1.26), of in absolute termen, 128 patiënten meer per 1000 (95% BI: 81 meer tot 175 meer) die vrij waren gebleven van een relapse.

Verbetering invaliditeit (uitgedrukt in EDSS) bevestigd na 12 en na 24 weken

Een RCT (Hauser et al., 2017) rapporteerde over verbetering van invaliditeit.

Voor patiënten met een initiële EDSS score van ≥ 2.0 en ≤ 5.5 , werd verbetering gedefinieerd als een reductie van de EDSS score met ≥ 1.0 punt in vergelijking met de initiële EDSS score. Voor patiënten met een initiële EDSS score van > 5.5 , werd verbetering gedefinieerd als een reductie van de EDSS score met ≥ 0.5 punt. Ocrelizumab was in deze RCT effectiever dan interferon-b: RR=1.32 (95% BI: 1.04-1.68), ofwel in absolute termen, 50 patiënten meer per 1000 (95% BI: 6 tot 106 meer) met verbeterde invaliditeit, bevestigd na 12 weken. Voor zover het verbeterde invaliditeit na 24 weken bevestigd betrof, was ocrelizumab eveneens effectiever dan interferon-b: RR=1.35 (95% BI: 1.02-1.79), ofwel in absolute termen, 40 patiënten meer per 1000 (95% BI: 2 tot 91 meer) met verbeterde invaliditeit. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS

Twee RCTs (beide gerapporteerd in Hauser et al., 2017) rapporteerden over toenemende invaliditeit na 96 weken. Toenemende invaliditeit werd gedefinieerd als een toename van de EDSS score met > 0.5 punt na 96 weken ten opzichte van de initiële EDSS score.

Ocrelizumab was in deze studies effectiever dan interferon-b: RR=0.6 (95% BI: 0.46 -0.8), ofwel in absolute termen, 67 patiënten minder per 1000 (95% BI: 90 tot 33 minder) bij wie sprake was van toenemende invaliditeit met ocrelizumab in vergelijking met interferon-b.

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Effectiviteit niet-klinisch

MRI-uitkomsten (o.a. aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies, gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies, aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies) werden niet gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Er werden geen uitkomsten gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 96 weken

Twee RCTs (beide gerapporteerd in Hauser et al., 2017) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen na 96 weken. Volgens deze studies is bij patiënten die ocrelizumab gebruiken minder vaak sprake van studieuitval vanwege bijwerkingen dan onder patiënten die interferon-b gebruiken: RR=0.46 (95% BI: 0.3-0.7), ofwel in absolute termen, 42 patiënten minder per 1000 (95% BI: 54 tot 23 minder) wanneer ocrelizumab in plaats van interferon-b werd gebruikt. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 96 weken

Twee RCTs (beide gerapporteerd in Hauser et al., 2017) rapporteerden over studieuitval om willekeurige reden na 96 weken. Volgens deze studies verminderde ocrelizumab in vergelijking met interferon-b het risico op studieuitval om willekeurige reden: RR=0.60 (95% BI: 0.48-0.75), ofwel in absolute termen, 80 studieuitvallers om willekeurige reden minder per 1000 (95% BI: 104 tot 50 minder) wanneer zij ocrelizumab gebruikten in plaats van interferon-b. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

(Ernstige) infecties

Een RCT (Hauser et al., 2017) rapporteerde over infecties en binnengedrongen parasieten ('infestations'). Volgens deze studie hadden bij een follow-up duur van 96 weken meer patiënten infecties en parasieten met ocrelizumab in vergelijking met interferon-b: RR=1.11 (95% BI: 1.02-1.22), ofwel in absolute termen, 58 patiënten meer per 1000 (95% BI: 10 tot 115 meer) met een (parasitaire) infectie bij gebruik van ocrelizumab in vergelijking met interferon-b.

Mortaliteit

Een RCT (Hauser et al., 2017) rapporteerde over mortaliteit bij een follow-up duur van 96 weken. Volgens deze studie kwam er één sterfgeval op 825 patiënten voor die ocrelizumab gebruikten en twee sterfgevallen in de interferon-b-groep (n=826) hetgeen een relatief risico geeft van 0.5 (95% BI: 0.05-5.51), ofwel in absolute termen, 1 patiënt minder per 1000 (95% BI: 8 minder tot 5 meer) die overleden na gebruik van ocrelizumab in vergelijking met interferon-b.^[4]

Neoplasmata/maligniteit bij een follow-up duur van 96 weken

Een RCT (Hauser et al., 2017) rapporteerde over maligniteiten bij een follow-up duur van 96 weken. In de ocrelizumab-groep was de incidentie van een maligniteit 0.5%, in de interferon-b-groep 0.2%, hetgeen een relatief risico geeft van 2.0 (95% BI: 0.37-10.90), ofwel in absolute termen, 2 patiënten meer per 1000 (95% BI: 5 minder tot 10 meer) met een maligniteit bij gebruik van ocrelizumab ten opzichte van interferon-b.^[5]

Kwaliteit van bewijs

“Annualized Relapse Rate” (ARR)

De kwaliteit van bewijs is hoog.^[6]

Proportie vrij van relapse

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Verbetering invaliditeit bevestigd na 12 en 24 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk.^[7] Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Toenemende invaliditeit

De kwaliteit van bewijs is redelijk.^[8] Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen en om willekeurige reden

De kwaliteit van bewijs is redelijk.^[9] Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

(Parasitaire) infecties

De kwaliteit van bewijs is hoog.^[10]

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).^[11]

Maligniteit bij een follow-up duur van 60 maanden

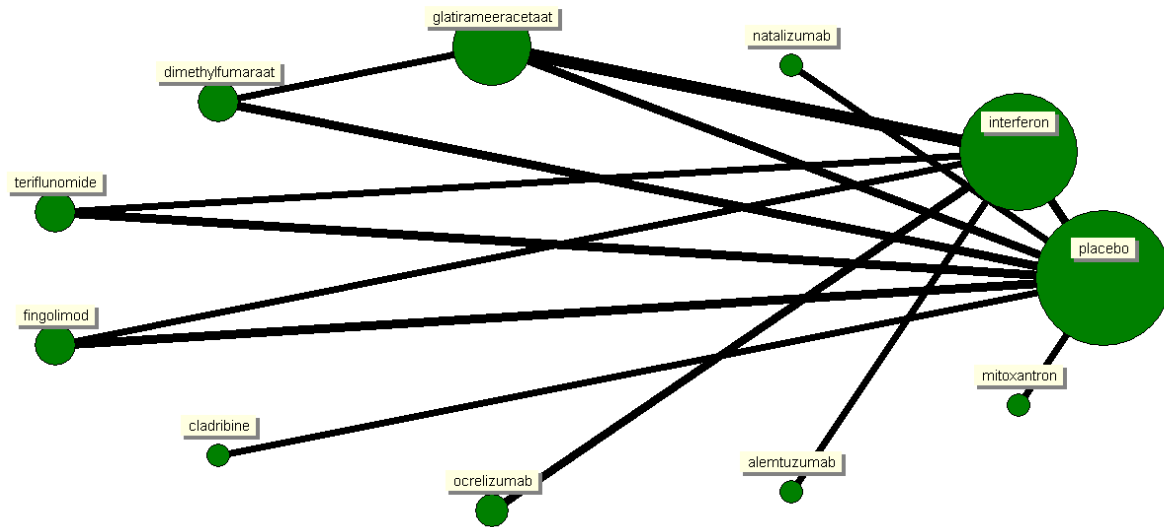
De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events) en met één niveau voor indirect bewijs: de follow-up duur van 96 weken was aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden die de Nederlandse werkgroep noodzakelijk vindt voor een beoordeling van het risico op het optreden van maligniteiten.

Deel 2: netwerkmeta-analyse

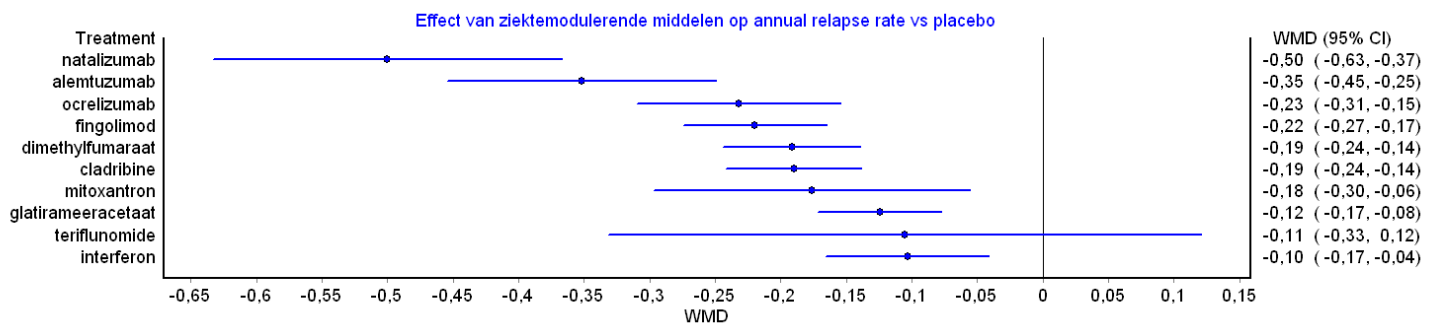
Klinische effectiviteit

Annualized Relapse Rate bij een follow-up duur van 48-108 weken

De meest frequente ‘comparator’ is placebo (figuur 4).^[12] Alle ziektemodulerende middelen zullen in de netwerkmeta-analyse daarom worden vergeleken met placebo.^[13] Het resultaat van de netwerkmeta-analyse voor de uitkomstmaat annualized relapse rate wordt gepresenteerd in figuur 5. Met name alemtuzumab en natalizumab lijken tot de meest effectieve middelen te behoren. Zie verder onder conclusies.



Figuur 4. Netwerk-plot voor uitkomstmaat annualized relapse rate bij een follow-up duur van 48-108 weken

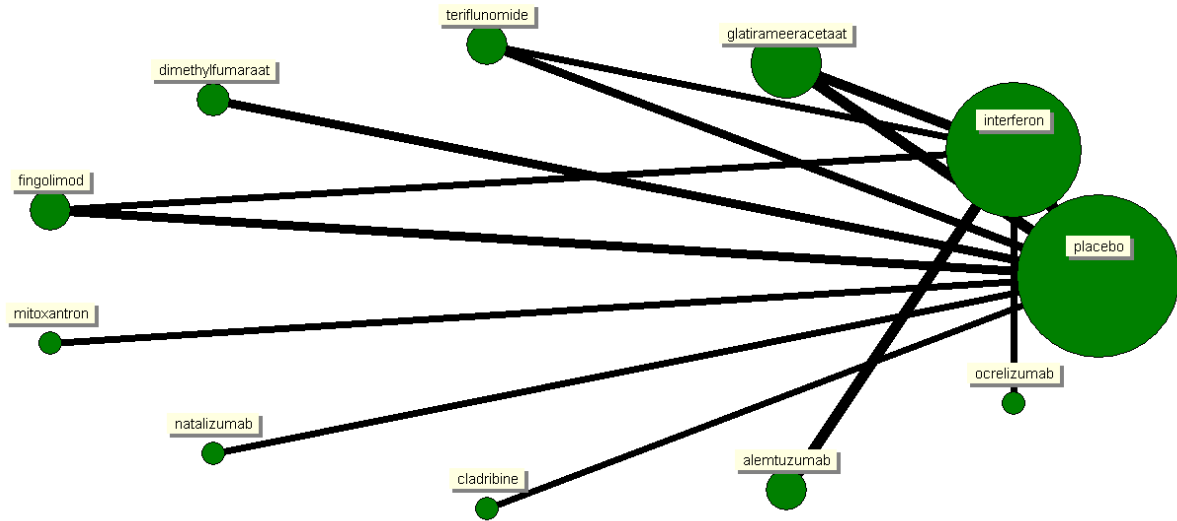


Figuur 5. Effect van ziektemodulerende middelen op de annualized relapse rate bij een follow-up duur van 48-108 weken

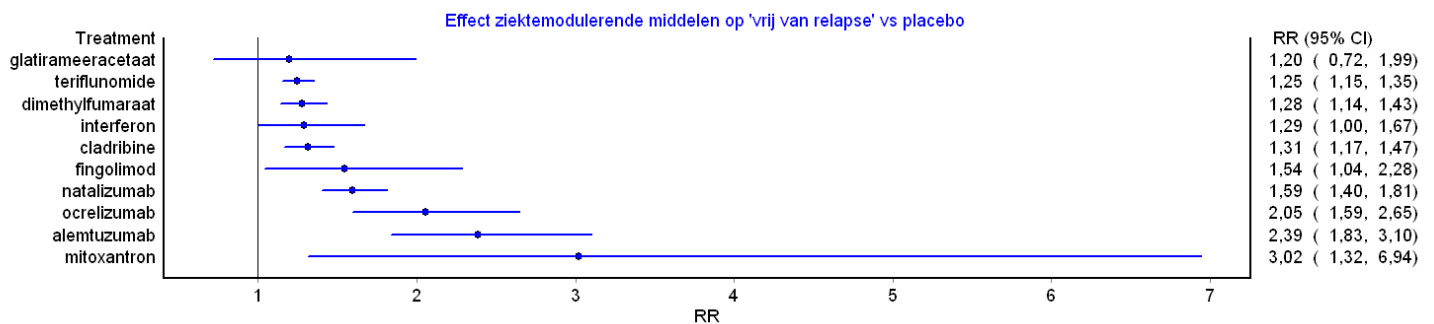
Nota bene: dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties.

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 48-156 weken

De meest frequente 'comparator' is placebo (figuur 6). Alle ziektemodulerende middelen zullen in de netwerkmeta-analyse daarom worden vergeleken met placebo. Het resultaat van de netwerkmeta-analyse voor de uitkomstmaat annualized relapse rate wordt gepresenteerd in figuur 7. Met name alemtuzumab en mitoxantron lijken tot de meest effectieve middelen te behoren. Zie verder onder conclusies.



Figuur 6. Netwerk-plot voor uitkomstmaat 'vrij zijn van relapse bij een follow-up duur van 48-156 weken

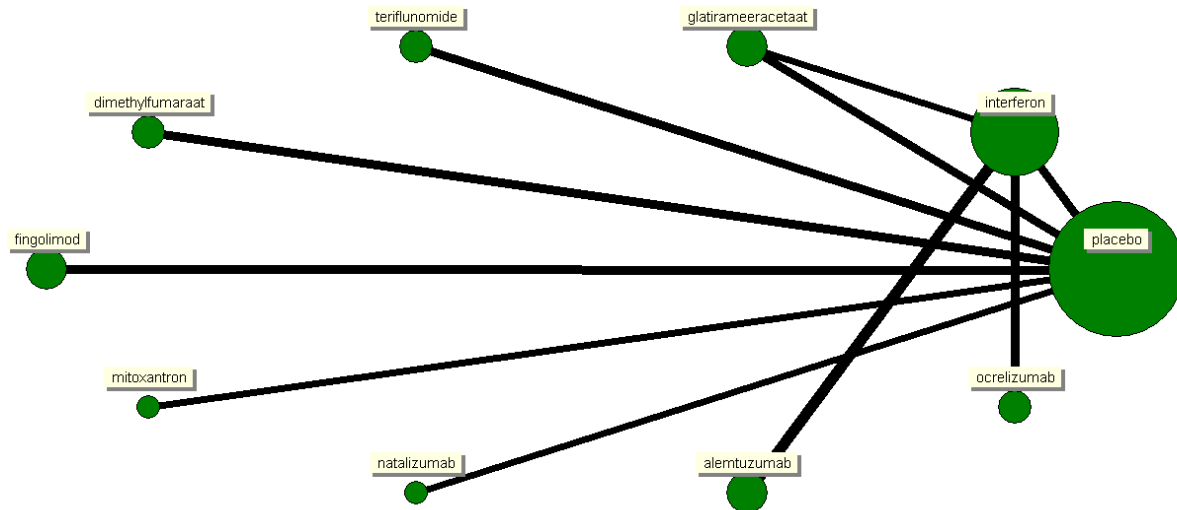


Figuur 7. Effect van ziektemodulerende middelen op 'vrij zijn van relapse' bij een follow-up duur van 48-156 weken

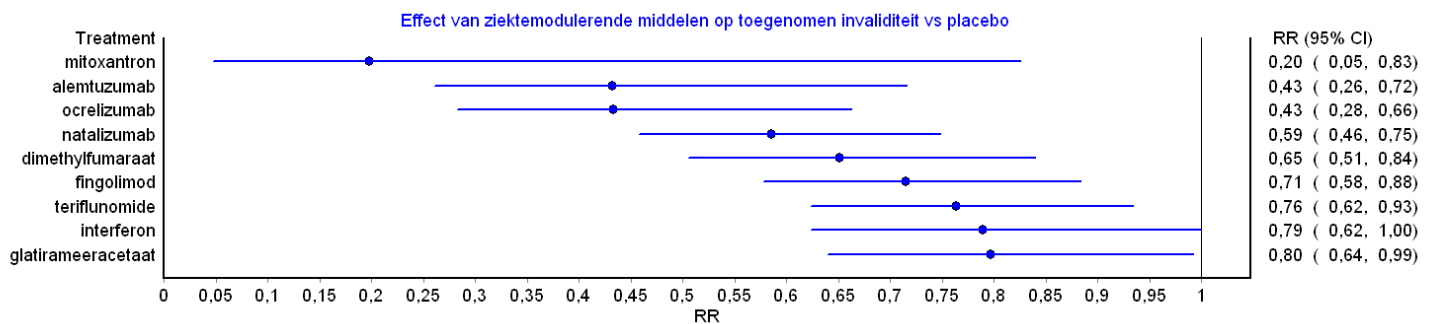
Nota bene: dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties.

Toegenomen invaliditeit bij een follow-up duur van 48-156 weken

De meest frequente 'comparator' is placebo (figuur 8). Alle ziektemodulerende middelen zullen in de netwerkmeta-analyse daarom worden vergeleken met placebo. Het resultaat van de netwerkmeta-analyse voor de uitkomstmaat toegenomen invaliditeit wordt gepresenteerd in figuur 9. Met name alemtuzumab en ocrelizumab lijken tot de meest effectieve ziektemodulerende middelen te behoren. Zie verder onder conclusies.



Figuur 8. Netwerk plot voor uitkomstmaat toegenomen invaliditeit bij follow-up duur van 48-156 weken



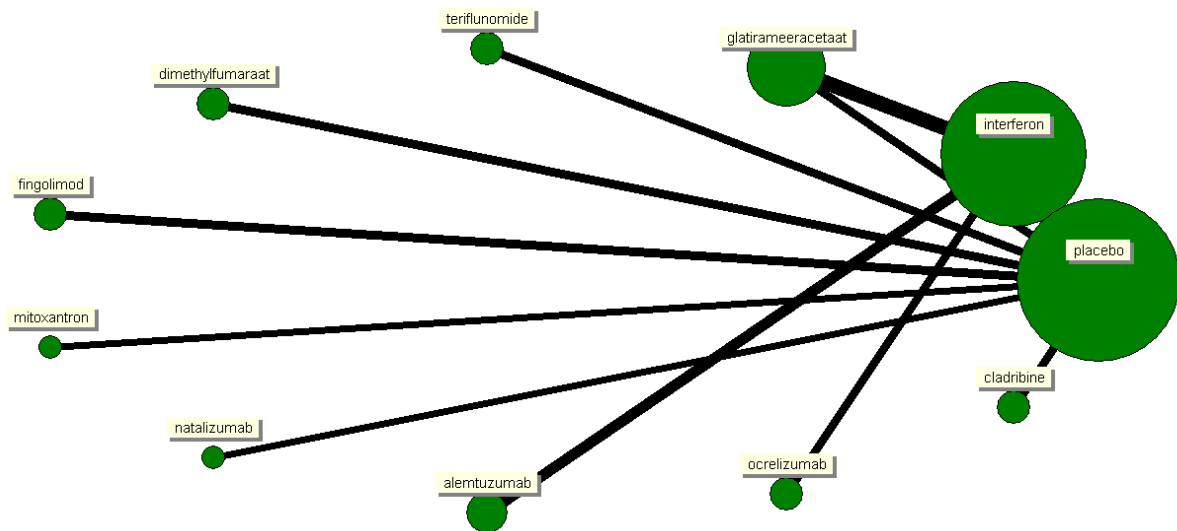
Figuur 9. Effect van ziektemodulerende middelen op toegenomen invaliditeit bij follow-up duur van 48-156 weken

Nota bene: dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties. Cladribine ontbreekt omdat Giovannoni et al. (2010) anders dan de studies over andere middelen, als effectmaat een hazard ratio gebruikt in plaats van een risk ratio of relatief risico. Een hazard ratio kan niet worden geconverteerd naar een risk ratio.

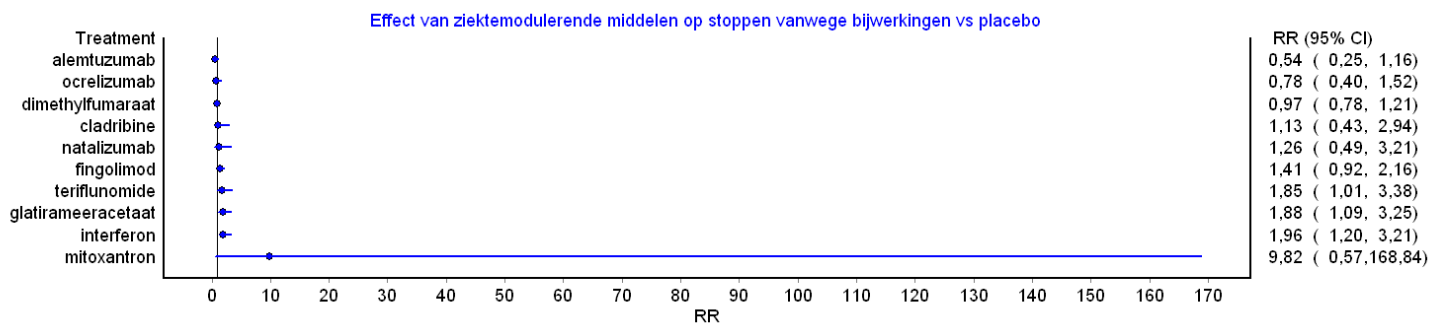
Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen

De meest frequente 'comparators' zijn placebo en interferon- β (figuur 10). Vanwege de eerdere keuzes voor placebo zal ook voor deze uitkomstmaat placebo als 'comparator' worden gebruikt. Het resultaat van de netwerkmeta-analyse voor de uitkomstmaat studieuitval vanwege bijwerkingen wordt gepresenteerd in figuur 11. Met name alemtuzumab en ocrelizumab lijken het minste te leiden tot studieuitval vanwege bijwerkingen. Dit is echter een artefact omdat deze middelen in een veel lagere frequentie worden toegediend dan de andere middelen. Zie verder onder conclusies.



Figuur 10. Netwerk plot voor studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48-108 weken



Figuur 11. Effect van ziektemodulerende middelen op studieuitval vanwege bijwerkingen bij follow-up duur van 48-108 weken

Nota bene: dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties, en door verschil in toedieningsfrequentie.

Kwaliteit van bewijs

Hierbij is uitgegaan van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs door de Europese richtlijnwerkgroep voor de GRADE-factoren risk of bias, inconsistentie, indirect bewijs en publicatiebias. Echter, de Europese richtlijnwerkgroep heeft geen rekening gehouden met het gegeven dat in de loop der tijd de placebogroepen veranderd zijn, wat consequenties kan hebben voor de beoordeling van de GRADE-factor 'indirectness'. Zie de Uitkomstmaten netwerkmeta-analyse (aanverwante producten) voor veranderingen in de placebogroepen. Voor een netwerkmeta-analyse is het van belang zich hiervan rekenschap te geven. Om

deze reden kan de kwaliteit van bewijs van directe effectschattingen (d.w.z. hier in vergelijking met placebo) soms afwijken van de kwaliteit van bewijs zoals vermeld in de module 'Start ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS'. Daarnaast is aanvullende 'guidance' gebruikt, zoals vermeld in de methode sectie.

Annualized relapse rate

Voor alle ziektemodulerende middelen behalve voor mitoxantron en teriflunomide is er redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs wat het effect op de annualized relapse rate is (tabel 2).

Tabel 2. Resultaten netwerkmeta-analyse en kwaliteit van bewijs voor 'annualized relapse rate' (aantal relapses per patiënt per jaar)

Ziektemodulerend middel vs. placebo	Directe effectschatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs	Indirecte effectschatting (95% BI)†	Kwaliteit van bewijs	NMA-effectschatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs
Natalizumab	-0.50 (-0.63; -0.37)	Redelijk ⁵	NA	-----	-0.50 (-0.63; -0.37)	Redelijk
Alemtuzumab	NA	-----	-0.35 (-0.45; -0.25)	Redelijk ¹	-0.35 (-0.45; -0.25)	Redelijk
Ocrelizumab	NA	-----	-0.23 (-0.31; -0.15)	Redelijk ¹	-0.23 (-0.31; -0.15)	Redelijk
Fingolimod	-0.21 (-0.26; -0.15)	Redelijk ¹	-0.27 (-0.38; -0.16)	Redelijk ¹	-0.22 (-0.27; -0.17)	Redelijk
Dimethylfumaraat	-0.19 (-0.25; -0.13)	Redelijk ¹	-0.21 (-0.32; -0.10)	Redelijk ¹	-0.19 (-0.24; -0.14)	Redelijk
Cladribine	-0.19 (-0.24; -0.14)	Hoog	NA	-----	-0.19 (-0.24; -0.14)	Hoog
Mitoxantron*	-0.18 (-0.30; -0.06)	Laag ¹	NA	-----	-0.18 (-0.30; -0.06)	Zeer Laag ⁴
Glatirameeracetaat	-0.14 (-0.21;-0.07)	Redelijk ¹	-0.11 (-0.17;-0.05)	Laag ^{1,2}	-0.12 (-0.17; -0.08)	Redelijk
Teriflunomide	-0.13 (-0.21;-0.04) ³	Redelijk ¹	0.09 (-0.16; 0.34)	Redelijk ¹	-0.11 (-0.33; 0.12)	Laag ³
Interferon-b	-0.10 (-0.16; -0.04)	Redelijk ¹	-0.11 (-0.17; -0.03)	Laag ^{1,2}	-0.10 (-0.17; -0.04)	Redelijk

Legenda:

†van een indirecte vergelijking is in deze tabel sprake als een middel niet direct met een placebo is vergeleken. Zie verdere toelichting in de leeswijzer.

NA=niet aanwezig.

*Niet opgenomen in Europese richtlijntekst; wel vermeld als excluded studie; omwille van volledigheid overgenomen, evenals is gedaan door Tramacere et al. (2015).

- 1) bij vrijwel alle studies was sprake van ernstige risk of bias om een of meer van de volgende redenen: geen blinding behandelaar en/of uitkomstenbeoordelaar en/of patiënt, verschillende redenen voor (substantieel aantal) uitvallers, selectieve rapportage van uitkomsten.
- 2) inconsistentie vanwege grote spreiding tussen effectschattingen
- 3) NMA-effectschatting is onnauwkeuriger dan de directe effectschatting (aannee van identieke heterogeniteit tussen studies is ongeldig). Directe effectschatting draagt het meeste bij aan de netwerk-schatting (smaller betrouwbaarheidsinterval. Directe effectschatting is geloofwaardiger en wordt gebruikt voor conclusies.
- 4) Afgewaardeerd met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (<400 patiënten)
- 5) Deze 'oudere' studie (Polman 2006) heeft een placebogroep met een veel hogere annualized relapse rate dan in de meer recente studies. Zie ook de Uitkomstmaten netwerkmeta-analyse (aanverwante producten). Er is daarom met één niveau afgewaardeerd voor indirect bewijs.

'Vrij zijn van relapses'

Alleen voor cladribine, alemtuzumab en natalizumab is er redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs wat het effect op 'vrij zijn van relapses' is (tabel 3).

Tabel 3. Resultaten netwerkmeta-analyse en kwaliteit van bewijs voor 'vrij zijn van relapse' (relatieve effecten)†

Ziektemodulerend middelen vs. placebo	Directe effectschatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs	Indirecte effectschatting (95% BI)†	Kwaliteit van bewijs	NMA-effectschatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs
Mitoxantron*	3.02 (1.32; 6.94)	Zeer laag ^{3,13}	NA		3.02 (1.32; 6.94)	Zeer laag ⁸
Alemtuzumab	NA		2.39 (1.84; 3.10)	Laag ^{1,11}	2.39 (1.84; 3.10)	Laag
Interferon-b	1.73 (1.35; 2.21) ⁷	Laag ^{1,7,12}	1.15 (1.03; 1.27) ⁶	Redelijk ¹	1.22 (0.76; 1.96)	Laag ⁵
Natalizumab	1.59 (1.40; 1.81)	Hoog	NA		1.59 (1.40; 1.81)	Hoog
Ocrelizumab	NA	NA	2.05 (1.59; 2.64)	Redelijk ¹¹	2.05 (1.59; 2.64)	Redelijk
Fingolimod	1.44 (1.28; 1.63)	Redelijk ¹	NA		1.44 (1.28; 1.63)	Redelijk
Cladribine	1.31 (1.17; 1.47)	Hoog	NA		1.31 (1.17; 1.47)	Redelijk ⁹
Dimethylfumaraat	1.28 1.14; 1.43)	Laag ^{1,2}	NA		1.28 1.14; 1.43)	Laag ¹⁰
Teriflunomide	1.25 (1.16; 1.36)	Redelijk ¹	NA		1.25 (1.16; 1.36)	Laag ⁹
Glatirameeracetaat	1.17 (1.10; 1.25) ^{4,7}	Laag ^{1,13}	1.76 (1.36; 2.29)	laag ^{1,14}	1.120 (0.72; 2.00)	Laag ⁵

Legenda:

† van een indirecte vergelijking is in deze tabel sprake als een middel niet direct met een placebo is vergeleken. Zie verdere toelichting in de leeswijzer.

NA=niet aanwezig.

† gedefinieerd als percentage 'vrij van relapse' in ziektemodulerend middel-groep gedeeld door percentage 'vrij van relapse' in placebogroep.

*Niet opgenomen in Europese richtlijntekst; wel vermeld als excluded studie; omwille van volledigheid overgenomen, evenals is gedaan door Tramacere et al. (2015).

1) afgewaardeerd met één niveau vanwege issues met risk of bias

2) Inconsistentie; $I^2 = 55\%$ (dimethylfumaraat)

3) afgewaardeerd met twee niveaus vanwege zeer ernstige risk of bias

4) NMA-effectschatting is onnauwkeuriger dan de directe effectschatting (aannee van identieke heterogeniteit tussen studies is ongeldig. De directe effectschatting is nauwkeuriger (smaller betrouwbaarheidsinterval) dan de indirecte effectschatting en komt overeen met de NMA-effectschatting.

5) afgewaardeerd vanwege incoherentie. De directe effectschatting is geloofwaardiger en wordt gebruikt voor de conclusies.

- 6) NMA-effectschatting is onnauwkeuriger dan de directe effectschatting (aannahme van identieke heterogeniteit tussen studies is ongeldig) en wordt daarom niet gebruikt voor de conclusies.
- 7) voor het onderling vergelijken van de ziektemodulerende middelen en voor de conclusies wordt de directe effectschatting gebruikt.
- 8) afgewaardeerd met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (het betreft één studie met niet meer dan 21 'events').
- 9) betrouwbaarheidsinterval doorkruist een RR van 1.25.
- 10) niet afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid; reeds afgewaardeerd voor inconsistente directe effectschatting.
- 11) Afgewaardeerd met één niveau vanwege indirect bewijs om de volgende reden: vier van de zeven studies die bijdragen aan de netwerk-effectschatting dateren uit de periode 1993-1997 en hebben een veel lager percentage 'vrij van relapse' dan meer recente studies. Zie ook de Uitkomstmaten netwerkmeta-analyse (aanverwante producten).
- 12) Afgewaardeerd met één niveau vanwege indirect bewijs om de volgende reden: alle vier studies waarin interferon direct vergeleken is met placebo dateren uit de periode 1993-1997 en hebben een veel lager percentage 'vrij van relapse' dan meer recente studies. Zie ook de Uitkomstmaten netwerkmeta-analyse (aanverwante producten).
- 13) De 'oudere' studies (Johnson 1995 [glatirameeracetaat]; Millefiorini 1997 [mitoxantron]) hebben een placebogroep met een veel lager percentage 'vrij van relapse' dan de placebogroep in meer recente studies. Zie ook de Uitkomstmaten netwerkmeta-analyse (aanverwante producten). Er is daarom met één niveau afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- 14) Afgewaardeerd met één niveau vanwege indirect bewijs om de volgende reden: vier studies die bijdragen aan de netwerk-effectschatting dateren uit de periode 1993-1997 en hebben een veel lager percentage 'vrij van relapse' dan meer recente studies. Zie ook de Uitkomstmaten netwerkmeta-analyse (aanverwante producten).

'Toenemende invaliditeit'

Voor alemtuzumab, ocrelizumab en natalizumab is er redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs wat het effect op 'toenemende invaliditeit' betreft (tabel 4).

Tabel 4. Resultaten netwerkmeta-analyse en kwaliteit van bewijs voor 'toenemende invaliditeit' (relatieve effecten)†

Ziektemodulerend middel vs. placebo	Directe effectschatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs	Indirecte effectschatting (95% BI)††	Kwaliteit van bewijs	NMA-effectschatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs
Mitoxantron*	0.20 (0.04; 0.83)	Laag ³	NA	-	0.20 (0.05; 0.83)	Zeer laag ²
Alemtuzumab	NA	-	0.43 (0.26; 0.72)	Redelijk ¹	0.43 (0.26; 0.72)	Redelijk
Ocrelizumab	NA	-	0.43 (0.28; 0.66)	Redelijk ¹	0.43 (0.28; 0.66)	Redelijk
Natalizumab	0.59 (0.46; 0.75)	Hoog ⁴	NA	-	0.59 (0.46; 0.75)	Hoog
Dimethylfumaraat	0.65 (0.51; 0.84)	Redelijk ¹	NA	-	0.65 (0.51; 0.84)	Laag ²
Fingolimod	0.71 (0.58; 0.88)	Redelijk ¹	NA	-	0.71 (0.58; 0.88)	Laag ²
Teriflunomide	0.76 (0.62; 0.93)	Redelijk ¹	NA	-	0.76 (0.62; 0.93)	Laag ²
Interferon-b	0.71 (0.51; 0.98)	Redelijk ¹	0.89 (0.63; 1.26)	Redelijk ¹	0.79 (0.62; 1.00)	Laag ²
Glatirameeracetaat	0.86 (0.66; 1.11)	Redelijk ¹	0.68 (0.46; 1.01)	Redelijk ¹	0.80 (0.64; 0.992)	Laag ²
Cladribine	NA		NA	-	-	-

Legenda:

NA=niet aanwezig.

† gedefinieerd als percentage 'toenemende invaliditeit' in ziektemodulerend middel-groep gedeeld door percentage 'toenemende invaliditeit' in placebogroep.

†† van een indirecte vergelijking is in deze tabel sprake als een middel niet direct met een placebo is vergeleken. Zie verdere toelichting in de leeswijzer.

- 1) afgewaardeerd met één niveau vanwege issues met risk of bias.
- 2) afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (betrouwbaarheidsinterval doorkruist RR van 0.75).
- 3) afgewaardeerd met twee niveaus vanwege zeer ernstige risk of bias.
- 4) Ofschoon Polman 2006 een oudere studie is, lijkt het percentage 'toenemende invaliditeit' in de placebogroep niet significant te verschillen van dat in de placebogroep in meer recente studies. Zie de Uitkomstmaten netwerkmeta-analyse (aanverwante producten).

'Studieuitval vanwege bijwerkingen'

Voor alemtuzumab, dimethylfumaraat, cladribine en natalizumab is er redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs wat het effect op 'studieuitval vanwege bijwerkingen' betreft (tabel 5).

Tabel 5. Resultaten netwerkmeta-analyse en kwaliteit van bewijs voor 'studieuitval vanwege bijwerkingen' (relatieve effecten)[†]

Ziektemodulerend middel vs. placebo	Directe effectschatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs	Indirecte effectschatting (95% BI) ^{††}	Kwaliteit van bewijs	NMA-effectschatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs
Alemtuzumab	NA		0.54 (0.25; 1.16)	Redelijk ¹	0.54 (0.25; 1.16)	Redelijk
Ocrelizumab	NA		0.78 (0.40; 1.52)	Redelijk ¹	0.78 (0.40; 1.52)	Laag ³
Dimethylfumaraat	0.97 (0.78; 1.21)	Redelijk ¹	NA		0.97 (0.78; 1.21)	Redelijk
Cladribine	1.13 (0.43; 2.95)	Hoog	NA		1.13 (0.43; 2.95)	Redelijk ³
Natalizumab	1.26 (0.49; 3.21)	Hoog	NA		1.26 (0.49; 3.21)	Redelijk ³
Fingolimod	1.41 (0.92; 2.16)	Laag ^{1,2}	NA		1.41 (0.92; 2.16)	Laag ^{3,5}
Teriflunomide	1.85 (1.01; 3.38)	Laag ^{1,2}	NA		1.85 (1.01; 3.38)	Laag ³
Glatirameeracetaat	2.63 (1.18; 5.90)	Redelijk ¹	1.50 (0.77; 2.91)	Redelijk ¹	1.88 (1.09; 3.25)	Laag ³
Interferon-b	1.72 (1.04; 2.86)	Laag ^{1,3}	3.03 (1.21; 7.57)	Redelijk ¹	1.96 (1.20; 3.21)	Laag ^{3,6}
Mitoxantron	9.82 (0.57; 168.84)	Laag ⁴	NA		9.82 (0.57; 168.84)	Zeer laag ³

Legenda:

NA=niet aanwezig.

[†] gedefinieerd als percentage 'studieuitval vanwege bijwerkingen' in ziektemodulerende-groep gedeeld door percentage 'studieuitval vanwege bijwerkingen' in placebogroep.

^{††} van een indirecte vergelijking is in deze tabel sprake als een middel niet direct met een placebo is vergeleken. Zie verdere toelichting in de leeswijzer.

1) afgewaardeerd met één niveau vanwege issues met risk of bias.

 2) afgewaardeerd voor inconsistentie; $I^2=63%$ (fingolimod); $I^2=72%$ (teriflunomide).

3) afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (betrouwbaarheidsinterval doorkruist RR van 1.25).

4) afgewaardeerd met twee niveaus vanwege zeer ernstige risk of bias.

5) niet verder afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid.

6) NMA-effectschatting is onnauwkeuriger dan de directe effectschatting (aannahme van identieke heterogeniteit tussen studies is ongeldig) en wordt daarom niet gebruikt voor de conclusies. Directe effectschatting wordt gebruikt voor conclusies.

- [1] Voor de wijze waarop de uitkomstmaten zijn gemeten, wordt verwezen naar de voetnoten van appendix 6 van de Europese richtlijn. (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).
- [2] In de besproken studies werden geen suïcides gezien.
- [3] De Europese werkgroep berekende geen relatief risico of risicoverschil en verwijst naar een commentaar dat echter niet te vinden is.
- [4] De Europese werkgroep vermeldt in bijlage een RR van 1.0. Dit is evident onjuist. RR en risicoverschil zijn door de werkgroep opnieuw berekend.
- [5] De Europese werkgroep vermeldt in bijlage een RR van 1.0. Dit is evident onjuist. RR en risicoverschil zijn door de werkgroep opnieuw berekend.
- [6] Er is een discrepantie tussen de richtlijntekst en bijlage 5 wat betreft de kwaliteit van bewijs. In de richtlijntekst wordt deze als hoog gekwalificeerd. In bijlage 5 wordt ARR niet vermeld maar voor de andere uitkomstmaten wordt ernstige risk of bias vastgesteld. M.a.w., de kwaliteit van bewijs zou dan eerder redelijk in plaats van hoog moeten zijn. Echter, uit bijlage kan worden opgemaakt dat ten tijde van het schrijven van de Europese richtlijntekst de volledige tekst (Hauser et al., 2017) nog niet beschikbaar was. De betreffende passage in bijlage 5 luidt: "Unclear risk of selection bias, attrition bias, detection bias and selective outcome reporting (full report not available). Ook lezing van Hauser et al. (2017) bevestigt dat er geen ernstig risico op bias bestaat vanwege selectiebias of selectieve uitkomstrapportage.
- [7] Er is een discrepantie tussen de Europese richtlijntekst en bijlage 5 wat betreft de kwaliteit van bewijs. In de richtlijntekst wordt deze als redelijk, en in bijlage 5 als laag gekwalificeerd. De waarschijnlijke oorzaak hiervan wordt in voetnoot 14 toegelicht.
- [8] In bijlage 5 van de Europese richtlijn wordt de kwaliteit van bewijs als laag gekwalificeerd. Zie voetnoot 5 voor nadere toelichting.
- [9] In bijlage 5 van de Europese richtlijn wordt de kwaliteit van bewijs als laag gekwalificeerd. Zie voetnoot 5 voor nadere toelichting.
- [10] In bijlage 5 van de Europese richtlijn wordt de kwaliteit van bewijs als redelijk gekwalificeerd. Zie voetnoot 5 voor nadere toelichting.
- [11] In bijlage 5 van de Europese richtlijn werd ten onrechte niet afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).
- [12] Elke interventie, inclusief de comparator, wordt afgebeeld als een cirkel. Interventies die direct zijn vergeleken in de studies zijn met een lijn met elkaar verbonden. De breedte van een lijn is evenredig met het aantal studies die de twee interventies hebben vergeleken. De grootte van de cirkel is evenredig aan het aantal armen in de studies waarin de interventie voorkomt. In deze plot komen placebo en verschillende typen interferon, gevolgd door glatirameeracetaat, dus het meest voor.
- [13] Mitoxantron is meegenomen ter wille van een vergelijking met de uitkomsten van eerdere netwerk-meta-analyse (Tramecere et al., 2015).

Zoeken en selecteren

Deel 1: samenvatting literatuur directe vergelijking ziektemodulerende middelen[1]

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Wat zijn bij patiënten met relapsing remitting MS en met een indicatie voor ziektemodulerende behandeling, de relatieve netto-baten van de verschillende ziektemodulerende middelen:

- eerstelijns middelen:
 - interferon- β /peginterferon- β
 - glatirameeracetaat
 - teriflunomide
 - dimethylfumaraat
- tweedelijns middelen:
 - fingolimod
 - natalizumab
 - ocrelizumab
 - cladribine.
- derdelijns middelen
 - alemtuzumab

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel) • Lange termijn extensiestudies van geïnccludeerde RCTs
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met relapsing remitting MS*
Interventie****	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon-b/peginterferon-b • glatirameeracetaat • teriflunomide • dimethylfumaraat • fingolimod • natalizumab • alemtuzumab • ocrelizumab • cladribine
Controle	<ul style="list-style-type: none"> • één of meer van bovenstaande middelen

Type uitkomstmaten**	<p><u>1. Effectiviteit - klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • relapse (annualized relapse rate [ARR], % patiënten vrij van relapses) • toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) <p><u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies [NB: ook gerapporteerd als aantal patiënten vrij van nieuwe T2 laesies] • gemiddelde aantal gadolinium aankleurende laesies • aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies • aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies [NB: ook wel gerapporteerd als Cumulative number of GdE lesions of cumulatieve gad-e T1 laesies] <p><u>3. Tolereerbaarheid en veiligheid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen*** • studieuitval vanwege bijwerkingen*** • studieuitval om willekeurige reden*** • (ernstige) infecties • mortaliteit [NB: suïcides separaat vermeld] • kanker/maligniteit
Type setting	<ul style="list-style-type: none"> • ziekenhuis (2^e/3^e lijn)
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • patiënten jonger dan 18 jaar • evaluatie van combinaties van geneesmiddelen • evaluatie van niet geregistreerde doseringen • studies met <10 deelnemers per studiearm • niet-Engelstalig

* M.b.t. relapsing remitting MS vermeldt de Europese richtlijn: 'clinically definite or laboratory-supported definite relapsing remitting MS according to Poser criteria in the oldest trials and according to the revised McDonald criteria (2001 or 2005) in the most recent trials. Any additional criteria of number of relapses in the years prior to inclusion is valid'. Hierin zijn dus nog niet de relapsing remitting MS patiënten nieuwe stijl vertegenwoordigd bij wie bijvoorbeeld het aanwezig zijn van unieke oligoclonale bandjes kan bijdragen aan de diagnose relapsing remitting MS

** Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs:

<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>.

*** De Europese werkgroep heeft met betrekking tot 'stoppen' drie uitkomstmaten gehanteerd: discontinuation due to any reason, discontinuation due to side effects, discontinuation of medication due to side effects. In de tekst zijn deze termen vertaald als: studieuitval om willekeurige reden, studieuitval vanwege bijwerkingen, stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen. Studieuitval om willekeurige reden of vanwege bijwerkingen heeft dus betrekking op studie-uitvallers van wie geen follow-up gegevens beschikbaar zijn. Dit in tegenstelling tot stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen: hier zijn de follow-up gegevens wel beschikbaar. Meestal echter wordt 'discontinuation of medication due to side effects' *niet* en 'discontinuation due to side effects' *we*/gerapporteerd door de Europese werkgroep.

**** Mitoxantron is wel meegenomen in de netwerk meta-analyse met het oog op de vergelijkbaarheid met eerdere netwerk meta-analysen.

Deel 2: netwerkmeta-analyse

De netwerkmeta-analyses waarvan de resultaten hieronder worden gepresenteerd, werden uitgevoerd met MetaXL Version 5.3.^[2] De statistische technieken die hierin zijn geïmplementeerd, zijn beschreven in Doi & Barendregt (2018). MetaXL gebruikt in plaats van een Bayesiaanse, een frequentistische benadering. Deze benadering wordt aanbevolen wanneer sprake is van een netwerk met veel minder dan het aantal mogelijke vergelijkingen ['sparse network'] (Brignardello-Petersen et al., 2019).^[3] In geval van MS en ziektemodulerende middelen is er evident sprake van een 'sparse network'.

De netwerkmeta-analyse is gebaseerd op de studies en uitkomsten zoals vermeld in de Europese richtlijn en bijbehorende bijlagen, met uitzondering van mitoxantron, hiervoor is de oorspronkelijke studie (Millefiorini et al., 1997) geraadpleegd. In enkele gevallen waren uitkomsten niet opgenomen in de Europese richtlijntekst en werd Tramacere et al. (2015) en zo nodig de oorspronkelijke studies geraadpleegd waarnaar in Tramacere et al. (2015) werd verwezen.^[4]

Het beoordelen van de kwaliteit van bewijs van netwerkmeta-analyses met de GRADE-benadering is beschreven in Puhan et al. (2014). Kort samengevat:

- presenteer directe en indirecte schattingen van het effect van behandelingen voor iedere vergelijking in het netwerk;
- beoordeel de kwaliteit van bewijs van iedere directe en indirecte effectschatting;
- presenteer de netwerkmeta-analyse (NMA) effectschatting voor iedere vergelijking in het netwerk;
- beoordeel de kwaliteit van bewijs van iedere NMA effectschatting.

Voor een indirecte vergelijking (bijvoorbeeld A vs. B) geldt dat het laagste niveau van de kwaliteit van bewijs van twee directe vergelijkingen (bijvoorbeeld A vs. placebo en B vs. placebo) de kwaliteit van bewijs van een indirecte vergelijking bepaalt voor een bepaalde uitkomstmaat.

Voor het bepalen van de kwaliteit van bewijs van de directe vergelijkingen gelden de gebruikelijke GRADE-factoren. Er is echter een additioneel onderwerp: intransiviteit. Als de trials die de basis zijn voor een indirecte effectschatting in belangrijke mate van elkaar verschillen (zoals trials van A vs. C en van B vs. C) kan er sprake zijn van intransiviteit, en moet de kwaliteit van bewijs afgewaardeerd worden.

Wanneer alleen direct of indirect bewijs voor een bepaalde vergelijking beschikbaar is, wordt de kwaliteit van bewijs voor de NMA-effectschatting gebaseerd op de ene of de andere beschikbare effectschatting.

Wanneer zowel direct als indirect bewijs beschikbaar is, bepaalt het hoogste niveau van de kwaliteit van bewijs van een van beide de kwaliteit van bewijs van de NMA-effectschatting. De rationale hiervan is:

- als de directe en indirecte effectschattingen coherent zijn ('gelijk' zijn), dan kan de lagere kwaliteit van bewijs van de ene effectschatting de hogere kwaliteit van bewijs van de andere effectschatting alleen maar ondersteunen;
- de effectschatting met de hogere kwaliteit van bewijs is in het algemeen de nauwkeuriger schatting, die het geheel van de evidence dan ook domineert.

Het is mogelijk dat directe en indirect effectschattingen incoherent zijn ('ongelijk' zijn). In dat geval zijn er twee mogelijke opties: (1) keuze van de effectschatting met de hoogste kwaliteit van bewijs beschouwen als de beste effectschatting, en dus afzien van een NMA-effectschatting, (2) de NMA-effectschatting gebruiken maar de kwaliteit van bewijs ervan afwaarderen vanwege incoherentie.

De mate van coherentie kan naast het vergelijken van de schattingen van het directe en indirecte effect worden beoordeeld door na te gaan in welke mate de betrouwbaarheidsintervallen overlappen.

Of er van ernstige onnauwkeurigheid van een NMA-effectschatting sprake is, daarvoor wordt de volgende regel gehanteerd:

- sluit het betrouwbaarheidsinterval een relatief risico in van 0.75 of van 1.25 (c.q. een afname respectievelijk toename van het relatieve effect met 25%) in, dan wordt afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Een relatief risico van 0.75 of 1.25 wordt als grenswaarde gehanteerd voor een klinisch relevant effect. Valt een waarde van 0.75 of 1.25 in het betrouwbaarheidsinterval, dan zou zowel een klinisch relevant als een klinisch niet-relevant effect nog tot de mogelijkheden behoren, hetgeen de onzekerheid over de effectschatting vergroot;
- voor continue uitkomstmaten wordt een aantal van 400 patiënten aangehouden als minimale studieomvang om niet af te waarderen.

De 25% toe- of afname correspondeert met de volgende absolute verschillen voor de uitkomstmaten waarvoor een NMA-effectschatting wordt gemaakt:

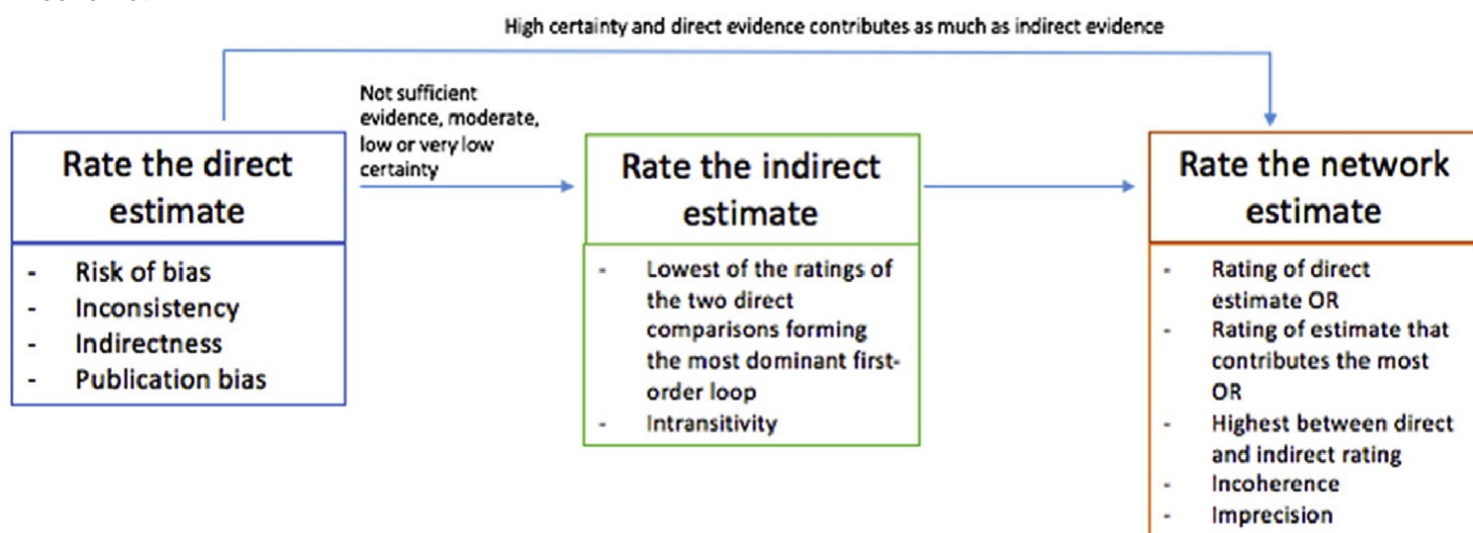
Uitkomstmaat	Mediane aantal in de placebogroep*	Absoluut effect bij een relatief effect van 25%	Vershil
'vrij zijn van relapses'	460 per 1000	580 per 1000	120 per 1000
'toenemende invaliditeit'	230 per 1000	170 per 1000	60 per 1000
'studieuitval vanwege bijwerkingen'	20 per 1000	25 per 1000	5 per 1000

*gebaseerd op de aantallen zoals gerapporteerd door de Europese richtlijnwerkgroep in bijlage 5.

Onlangs zijn enkele modificaties voorgesteld (Brignardello-Petersen et al., 2018):

- het is niet nodig om de GRADE-factor ernstige onnauwkeurigheid toe te passen bij het beoordelen van de kwaliteit van bewijs van directe en indirecte effectschattingen. Alleen de nauwkeurigheid van de NMA-effectschatting hoeft te worden beoordeeld. Dit impliceert dat voor de directe en indirecte effectschatting vier GRADE-factoren (risk of bias; inconsistentie; indirect bewijs en publicatiebias) worden beoordeeld;
- het is niet nodig om de kwaliteit van indirect bewijs te beoordelen wanneer de kwaliteit van direct bewijs hoog is en het meeste bijdraagt aan de NMA-effectschatting. De effectschatting met het smalste betrouwbaarheidsinterval draagt het meeste bij aan de NMA-effectschatting;
- een statistische test van globale incoherentie van het netwerk is niet betrouwbaar voor het vaststellen van incoherentie van directe en indirecte effectschattingen. Beter is eenvoudig de mate van overeenkomst tussen indirecte en directe effectschatting na te gaan.

In schema:



Figuur 3. Process for rating the certainty of the network estimate for each pairwise comparison in an NMA (Brignardello-Petersen et al., 2018)

De GRADE Working Group adviseert de volgende aanpak voor het trekken van conclusies ten aanzien van een netwerkmeta-analyse:

- stel vast welke 'comparator' (veelal placebo) het meest frequent voorkomt in een netwerk van vergelijkingen van interventies, en gebruik deze als referentie;
- stel vast wat een acceptabele effectgrootte is voor een klinisch relevant effect of 'minimal important difference';
- classificeer de behandelingen met de meest frequente 'comparator' als referentie naar gelang het wel of geen klinisch relevant effect betreft. Dit levert meestal 2 categorieën op: behandelingen die niet klinisch relevant zijn [categorie 0] en behandelingen die klinisch relevant zijn [categorie 1];
- probeer te differentiëren binnen categorie 1 op basis van (a) effectgrootte en (b) hoge/redelijke kwaliteit van bewijs. Als een behandeling beter is dan de andere én er is hoge/ redelijke kwaliteit van bewijs, dan komt de behandeling in een volgende categorie [categorie 2] terecht;
- verdeel categorieën 0 en 1 in twee subcategorieën: hoge/redelijke kwaliteit van bewijs versus lage/zeer lage kwaliteit van bewijs;
- presenteer in dalende volgorde van effectiviteit de uitkomsten van elke behandeling per categorie kwaliteit van bewijs [hoog/redelijk versus laag/zeer laag], en per categorie kwaliteit van bewijs naar meest effectief, intermediair, en minst effectief.

De werkgroep heeft dit advies slechts deels overgenomen. Zij meent dat bij frequent aanwezig zijn van lage kwaliteit van bewijs en/of sterk overlappende betrouwbaarheidsintervallen de indeling naar meest effectief, intermediair en minst effectief en het vergelijken van structureel verschillende trial populaties te veel zekerheid over het effect suggereert.

[1] Voor de wijze waarop de uitkomstmaten zijn gemeten, wordt verwezen naar de voetnoten van appendix 6 van de Europese richtlijn. (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

[2] De website http://www.epigear.com/index_files/publications.html bevat een lijst van 34 wetenschappelijke studies waarbij van MetaXL gebruik is gemaakt.

[3] Het aantal mogelijke vergelijkingen in een netwerk wordt weergegeven door de binomiaal coëfficiënt $n!/(k!(n-k)!)$. Bijvoorbeeld: bij 3 ziektemodulerende middelen zijn er $(3*2*1)/(2*1) = 3$ paarsgewijze vergelijkingen, bij 5 ziektemodulerende middelen zijn er $(5*4*3*2*1)/(2*1*3*2*1) = 10$ paarsgewijze vergelijkingen. Bij 9 ziektemodulerende middelen zijn er $(9*8)/(2*1)=36$ paarsgewijze vergelijkingen.

[4] Hierdoor wijken soms de getallen in bij de netwerkmeta-analyse behorende tabellen van de getallen gepresenteerd in de module 'Start ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS' en deze module.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Ben-Zacharia A, Adamson M, Boyd A, Hardeman P, Smrtka J, Walker B, Walker T. Impact of Shared Decision Making on Disease-Modifying Drug Adherence in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2018 Nov-Dec;20(6):287-297.
- Bonner A, Alexander PE, Brignardello-Petersen R, Furukawa TA, Siemieniuk RA, Zhang Y, Wiercioch W, Florez ID, Fei Y, Agarwal A, Yepes-Nuñez JJ, Beyene J, Schünemann H, Guyatt GH. Applying GRADE to a network meta-analysis of antidepressants led to more conservative conclusions. *J Clin Epidemiol*. 2018 Oct;102:87-98.
- Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, Hazlewood GS, Alhazzani W, Mustafa RA, Murad MH, Puhan MA, Schünemann HJ, Guyatt GH; GRADE Working Group. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018 Jan;93:36-44.
- Brignardello-Petersen R, Murad MH, Walter SD, McLeod S, Carrasco-Labra A, Rochweg B, Schünemann HJ, Tomlinson G, Guyatt GH; GRADE Working Group. GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: avoiding spurious judgments of imprecision in sparse networks. *J Clin Epidemiol*. 2019 Jan;105:60-67.
- Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72: 1976–1983.
- Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 418–424.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–415.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–1828.
- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–1801.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.
- Doi SAR, Barendregt JJ. A generalized pairwise modelling framework for network meta-analysis. *Int J Evid Based Healthc*. 2018 Dec;16(4):187-194.
- Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9:23-30.
- Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *J Clin Med Res*. 2018 Feb;10(2):88-105.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–234.
- Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Lublin F, Selmaj K, Traboulsee A, Belachew S, Bennett I, Buffels R, Garren H, Han J, Julian L, Napieralski J, Hauser SL, Giovannoni G. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018 Mar 12;4(1):2055217318760642.
- Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, Aban IB, Musani SK, Srinivasasainagendra V, Cutter GR. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Dec;16(12):1414-21;
- Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Apr 1;12:1756286419836571.
- Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, Riveros BS, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018 Sep;32(9):813-826.
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. 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; 7: 903–914.
- Nicholas R, Straube S, Schmidli H, Schneider S, Friede T. Trends in annualized relapse rates in relapsing-remitting multiple sclerosis and consequences for clinical trial design. *Mult Scler*. 2011 Oct;17(10):1211-7.
- O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 lg or 500 lg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889–897.

Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, Kessels AG, Guyatt GH; GRADE Working Group. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. BMJ. 2014 Sep 24;349:g5630.

Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2019.

Röver C, Nicholas R, Straube S, Friede T. Changing EDSS Progression in Placebo Cohorts in Relapsing MS: A Systematic Review and Meta-Regression. PLoS One. 2015 Sep 1;10(9):e0137052;

Schlegel V, Leray E. From Medical Prescription to Patient Compliance: A Qualitative Insight into the Neurologist-Patient Relationship in Multiple Sclerosis. Int J MS Care. 2018 Nov-Dec;20(6):279-286.

Steinvorth SM, Röver C, Schneider S, Nicholas R, Straube S, Friede T. Explaining temporal trends in annualised relapse rates in placebo groups of randomised controlled trials in relapsing multiple sclerosis: systematic review and meta-regression. Mult Scler. 2013 Oct;19(12):1580-6.

Vermersch P, Czlankowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler J 2014; 20: 705–716.

Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij relapsing remitting MS

Uitgangsvraag

Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de respons op de behandeling van patiënten met relapsing remitting MS onvoldoende is?

Aanbeveling

Bij klinische en / of radiologische inflammatoire ziekteactiviteit in het afgeopen jaar onder ziektemodulerende therapie

- Evalueer of de ziekteactiviteit ontstaan kan zijn voordat het middel werkzaam was.
- Evalueer therapietrouw:
 - Motiveer patiënten met gebrekkige therapietrouw tot betere therapietrouw of overweeg een switch naar een ander ziektemodulerend middel met vergelijkbare doeltreffendheid.
- Bied patiënten onder adequate behandeling met ziektemodulerende therapie een meer doeltreffende behandeling aan bij:
 - klinisch duidelijke relapse in het afgelopen jaar op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn;
 - 3 of meer nieuwe T2 laesies binnen een jaar t.o.v. de MRI-scan die gemaakt is op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn;
 - gadolinium aankleurende laesies op een MRI-scan die gemaakt is op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn.

Bij minimale geïsoleerde radiologische ziekteactiviteit (1-2 nieuwe T2 laesies) onder ziektemodulerende middel in het afgelopen jaar of minimaal klinische ziekteactiviteit mogelijk passend bij een relapse in het afgelopen jaar zonder radiologische ziekteactiviteit of ziekteactiviteit na een langdurig stabiel interval:

- Continueer de ziektemodulerende therapie of switch naar een andere therapie met vergelijkbare doeltreffendheid.
- Monitor de ziekteactiviteit met MRI hersenen na 6 maanden.

Algemeen

- Houd bij switchen van natalizumab of fingolimod naar een andere ziektemodulerende middelen rekening met de mogelijkheid van terugkerende ziekteactiviteit of "rebound".
- Bespreek altijd met patiënt de verschillende keuze opties van ziektemodulerende middelen.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

De doeltreffendheid van therapie wordt door behandelaars vaak gedefinieerd als de afwezigheid van klinische relapses en ziekteactiviteit op MRI. Hierbij wordt de volledige afwezigheid van ziekteactiviteit, dus zowel klinisch als radiologisch als een goede uitkomst gezien. Er is tot nu toe geen onderzoek gedaan hoe betekenisvol deze uitkomst is vanuit het perspectief van de patiënt met MS. Relevante uitkomsten als vermoeidheid, depressie, cognitieve klachten, pijn en slaapproblemen zijn in klinische studies niet meegenomen, en het effect van ziektemodulerende therapieën op deze uitkomsten is ook nauwelijks onderzocht.

Professioneel perspectief

Geen enkel ziektemodulerend middel is geassocieerd met een volledige afwezigheid van klinische en radiologische ziekteactiviteit. Dit wordt aangeduid met de term “no evidence of disease activity” op 3 domeinen (afkorting: NEDA-3). Namelijk: 1. geen relapses, 2. geen EDSS progressie en 3. geen nieuwe of actieve afwijkingen op MRI-hersenen. De proportie patiënten met NEDA-3 na 2 jaar behandeling was in de klinische studies 47% voor natalizumab (AFFIRM), 44% voor cladribine met een behandeling van 3,5 mg/kg lichaamsgewicht (CLARITY; Giovannoni et al. 2011), 32-39% voor alemtuzumab (CARE-MS I+II), 33% voor fingolimod (FREEDOMS), 28% voor dimethylfumaraat (DEFINE), en 23% voor teriflunomide (TEMSO). Deze proporties zijn tussen de verschillende middelen matig tot niet vergelijkbaar vanwege verschillen tussen de studie opzet, maar geven aan dat ziekteactiviteit in geen enkele studie volledig afwezig was.

Het aanwezig blijven van ziekteactiviteit na start van een ziektemodulerende behandeling is een ongunstige voorspeller voor langetermijn prognose. Dobson *et al.* lieten in een meta-analyse van interferon- β klinische studies zien dat het ontstaan van >2 nieuwe T2 laesies of gadolinium aankleurende laesies op MRI hersenen 6-24 maanden na starten behandeling geassocieerd zijn met een hoger risico op relapses en EDSS progressie (Dobson et al., 2014). Verschillende kleinere studies hebben associaties laten zien tussen de aanwezigheid van nieuwe MRI laesies en relapses tijdens de eerste 12 maanden van interferon- β behandeling, en een hoger risico op EDSS progressie. Deze bevindingen hebben geleid tot algoritmes zoals de gemodificeerde Rio-score, waarin de aanwezigheid van relapses (0, 1, 2) en het wel (score: 1) of niet aanwezig zijn van ≥ 5 nieuwe laesies op MRI hersenen (score: 0) de eerste 12 maanden na start behandeling tot een bepaalde score leidt. Score 0 is geassocieerd met een 23% risico op EDSS-progressie over 3 jaar follow-up, score 1 met 33% progressie, en score 2 of hoger met 65% risico op progressie (Sormani et al., 2013). Als alternatief is de MAGNIMS score voorgesteld, waarin op 12 maanden <3 nieuwe MRI laesies en geen relapses met een 19% risico op EDSS-progressie over 2 jaar follow-up, ≥ 3 nieuwe MRI laesies zonder relapses of <3 laesies met 1 relapse met een 28% risico op EDSS-progressie, en ≥ 3 nieuwe laesies en een relapse of ≥ 2 relapses met een hoog risico op EDSS progressie geassocieerd zijn (Sormani et al., 2016).

Of deze gegevens in interferon- β behandelde patiënten direct extrapolerbaar zijn naar andere MS ziektemodulerende middelen is onduidelijk. Deze gegevens suggereren dat voor de klinische praktijk het streven naar NEDA-3 niet realistisch is, en dat met *minimal evidence of disease activity* wellicht genoeg genomen moet worden. In een longitudinale studie in de klinische praktijk werd NEDA-3 tijdens een follow-up periode van 7 jaar maar 7.9% van de meer dan 200 MS patiënten bereikt (Rotstein et al., 2015). Verschillende factoren moeten hierbij in het achterhoofd gehouden worden:

- Niet alle ziektemodulerende middelen werken direct vanaf het moment van starten, sommigen hebben

een aantal maanden nodig voordat deze werkzaam zijn. Op een herhaalde MRI-hersenen 12 maanden na starten van een therapie kunnen dus ook nog nieuwe laesies te zien zijn die ontstaan zijn toen het middel nog niet werkzaam was. Bij de behandeling met natalizumab in de AFFIRM studie bereikte bijvoorbeeld in het eerste jaar van behandeling 51% van de deelnemers NEDA, vergeleken met 70% in het tweede jaar (Havrdova et al., 2009). Verschillende auteurs breken een lans voor het maken van een re-baselining MRI-hersenen na starten van een ziektemodulerende therapie (Giovannoni et al., 2015). De timing hiervoor hangt af van de snelheid van werking van een ziektemodulerende middel. De commissie adviseert in de klinische praktijk een re-baselining scan 3-12 maanden na starten van medicatie, waarbij de timing per middel kan verschillen afhankelijk van het werkingsmechanisme. Hierbij wordt de aanwezigheid van gadolinium-aankleurende laesies op deze scans gezien als teken van ziekteactiviteit en hiermee falen van ziektemodulerende middelen (Giovannoni et al., 2015).

- Interferon- β behandelde patiënten kunnen neutraliserende antilichamen maken tegen IFN- β . De frequentie van optreden hiervan werd in de klinische trials met verschillende interferon- β preparaten ingeschat op 3.3-42%. De aanwezigheid van deze antilichamen is geassocieerd met een hogere relapse rate, snellere EDSS progressie, meer ziekteactiviteit op MRI hersenen, en escalatie naar tweedelijns therapie (van der Voort et al., 2010). De commissie raadt aan om 1 en 2 jaar na starten met interferon- β therapie de afwezigheid van deze antilichamen te controleren. Indien antilichamen tegen interferon- β therapie worden aangetoond, is de commissie van mening dat behandeling met interferon- β gestaakt dient te worden. Ook bij therapie met natalizumab is de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen beschreven. De klinische relevantie hiervan staat minder vast.
- Het correcte gebruik van ziektemodulerende middelen is een voorwaarde voor werkzaamheid. Burks et al. (2017) rapporteerden in een Amerikaanse studie zowel bij orale als geïnjecteerde immunomodulerende behandelingen een therapietrouw van 73%, waarbij therapietrouw geassocieerd was met een 42% lagere kans op relapsen, en 53% lagere kans op ziekenhuisopnames. In een Spaans cohort (Morillo Verdugo et al., 2019) werd in vergelijkbare therapietrouw van 71% gerapporteerd. Hierbij moet onvoldoende doeltreffendheid als reden van therapieontrouw in de interpretatie van deze data meegenomen worden. Deze orde van grootte sluit aan bij cijfers van de WHO (Sabate, 2003), waarbij een gemiddelde therapietrouw van 80% voor chronische medicatie en 20% voor leefstijladviezen wordt gerapporteerd. Behandelaars van mensen met MS schatten in studies bijwerkingen in als de voornaamste reden om medicatie niet in te nemen (86%), terwijl mensen met MS in verschillende "real-world studies" een scala aan redenen rapporteren, waaronder vergeten van inname, bijwerkingen, 'behandelmoeheid', praktische bezwaren m.b.t. injectie, de perceptie van onvoldoende doeltreffendheid, en niet-realistische verwachtingen m.b.t. positieve effecten op symptomen van MS. De commissie vindt dat bij aanwijzingen voor ziekteactiviteit therapietrouw gemonitord moet worden, evenals de oorzakelijke factoren hierin bij de individuele patiënt. Indien deze factoren niet met motivering en begeleiding te ondervangen zijn, valt een switch naar een middel met vergelijkbare doeltreffendheid maar andere bijwerkingen/ gebruik karakteristieken te overwegen.
- Gegevens van randomized controlled trials en real-world observationele studies suggereren dat escalatie naar tweedelijns middelen na falen van eerstelijns therapieën geassocieerd is met een betere controle van ziekteactiviteit vergeleken met eerstelijns middelen (Trojano et al., 2017; Khatri et al., 2011; Coles et al., 2012; Spelman et al., 2015; Spelman et al., 2016; He te al., 2015; Kalincik et al., 2015; Baroncini et al., 2016; Barbin et al., 2016; Koch-Henriksen et al., 2017; Chalmer et al., 2019;). De commissie adviseert derhalve bij onvoldoende doeltreffendheid van een eerstelijns therapie bij

adequaat gebruik, op te schalen naar een therapie met een betere effectiviteit. Indien ziektemodulerende middelen onderbroken worden, moet de snelheid van omzetten afgestemd worden op de halfwaardetijd en biologische beschikbaarheid van het gestopte middel. Bij een aantal middelen kan direct zonder pauze omgezet worden, bij andere middelen zal gewacht moeten worden tot bijvoorbeeld het lymfocytengetal binnen de normaalwaarden valt. De meeste centra hebben hiervoor lokale protocollen, of de samenvatting van producteigenschappen (SmPC) of farmacotherapeutisch kompas kunnen nageslagen worden. In het geval van natalizumab en fingolimod is rebound-ziekteactiviteit na stoppen van medicatie beschreven. De meeste literatuur bestaat uit een veelvoud een individuele casuïstiek en patiënten series, waarbij rebound activiteit wordt gedefinieerd als het ontstaan van en grotere ziekteactiviteit klinische en op MRI-scan dan aanwezig bij de patiënt voor het starten van het geneesmiddel dat gestopt is. In het geval van natalizumab, was een jongere leeftijd, hoger aantal relapses en gadolinium aankleurende laesies voor start behandeling, en minder natalizumab infusies geassocieerd met een hoger risico op ziekte reactivatie na stoppen van natalizumab (Prosperini et al., 2019). Het binnen 6 weken starten met fingolimod was in relapsing remitting MS patiënten die stoppen met natalizumab geassocieerd met minder ziekteactiviteit vergeleken met starten na 8 weken (Leurs et al., 2018). In een patiënten serie van 46 patiënten trad bij 10.9% van alle patiënten waarbij met fingolimod werd gestopt 4-16 weken na staken ernstige relapses met radiologische ziekteactiviteit op (Hatcher et al., 2016).

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Aangezien er ook een groep mensen met een goedaardig beloop van MS is, is er een gevaar voor overbehandeling van minimale ziekteactiviteit. Meer effectieve ziektemodulerende therapieën hebben in de regel ook een relatief hoger risico op ernstigere bijwerkingen (Merkel et al., 2017).

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbevelingen

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Rationale

Deze aanbevelingen leggen vooral de nadruk op het zoveel mogelijk voorkomen van onderbehandeling van relevante voortdurende ziekteactiviteit, maar ook het voorkomen van overbehandeling van beperkt relevante ziekteactiviteit. De rol van *shared decision making* in deze afweging en hieruit volgende behandelbeslissingen wordt benadrukt.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij patiënten bij wie met ziektemodulerende therapie gestart wordt, zal deze niet bij alle patiënten tot vrijheid van ziekteactiviteit leiden. Monitoring gericht op het detecteren van voortdurende ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met een ziektemodulerende therapie is daarom aangewezen.

Deze module geeft aanbevelingen voor behandelbeslissingen bij ziekteactiviteit tijdens behandeling met een ziektemodulerende therapie.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Barbin, L., C. Rousseau, N. Jousset, R. Casey, M. Debouverie, S. Vukusic, J. De Seze, D. Brassat, S. Wiertlewski, B. Brochet, J. Pelletier, P. Vermersch, G. Edan, C. Lebrun-Frenay, P. Clavelou, E. Thouvenot, J. P. Camdessanche, A. Tourbah, B. Stankoff, A. Al Khedr, P. Cabre, C. Papeix, E. Berger, O. Heinzlef, T. Debroucker, T. Moreau, O. Gout, B. Bourre, A. Creange, P. Labauge, L. Magy, G. Defer, Y. Foucher, D. A. Laplaud, Cfsep and O. groups. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology* 2016. 86(8): 771-778.
- Baroncini, D., A. Ghezzi, P. O. Annovazzi, B. Colombo, V. Martinelli, G. Minonzio, L. Moiola, M. Rodegher, M. Zaffaroni and G. Comi. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler* 2016. 22(10): 1315-1326.
- Chalmer TA, Kalincik T, Laursen B, Sorensen PS, Magyari M; Members of Danish Multiple Sclerosis Group. Treatment escalation leads to fewer relapses compared with switching to another moderately effective therapy. *J Neurol.* 2019 Feb;266(2):306-315.
- Coles, A. J., C. L. Twyman, D. L. Arnold, J. A. Cohen, C. Confavreux, E. J. Fox, H. P. Hartung, E. Havrdova, K. W. Selmaj, H. L. Weiner, T. Miller, E. Fisher, R. Sandbrink, S. L. Lake, D. H. Margolin, P. Oyuela, M. A. Panzara, D. A. Compston and C.-M. I. investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012. 380(9856): 1829-1839.
- Dobson R, Rudick RA, Turner B, Schmierer K, Giovannoni G. Assessing treatment response to interferon- β : is there a role for MRI? *Neurology.* 2014 Jan 21;82(3):248-54.
- Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Viglietta V, Greenberg S; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol.* 2011 Apr;10(4):329-37
- Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2015 Jul;4(4):329-33.
- Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol.* 2016 Jul 1;73(7):790-4.
- Havrdova E1, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R. 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 Mar;8(3):254-60.
- He, A., T. Spelman, V. Jokubaitis, E. Havrdova, D. Horakova, M. Trojano, A. Lugaresi, G. Izquierdo, P. Grammond, P. Duquette, M. Girard, E. Pucci, G. Iuliano, R. Alroughani, C. Oreja-Guevara, R. Fernandez-Bolanos, F. Grand'Maison, P. Sola, D. Spitaleri, F. Granella, M. Terzi, J. Lechner-Scott, V. Van Pesch, R. Hupperts, J. L. Sanchez-Menoyo, S. Hodgkinson, C. Rozsa, F. Verheul, H. Butzkueven, T. Kalincik and M. S. S. Group. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015. 72(4): 405-413.
- Kalincik, T., D. Horakova, T. Spelman, V. Jokubaitis, M. Trojano, A. Lugaresi, G. Izquierdo, C. Rozsa, P. Grammond, R.

- Alroughani, P. Duquette, M. Girard, E. Pucci, J. Lechner-Scott, M. Slee, R. Fernandez-Bolanos, F. Grand'Maison, R. Hupperts, F. Verheul, S. Hodgkinson, C. Oreja-Guevara, D. Spitaleri, M. Barnett, M. Terzi, R. Bergamaschi, P. McCombe, J. Sanchez-Menoyo, M. Simo, T. Csepany, G. Rum, C. Boz, E. Havrdova, H. Butzkueven and M. S. S. 9 Group. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2015. 77(3): 425-435.
- Khatri, B., F. Barkhof, G. Comi, H. P. Hartung, L. Kappos, X. Montalban, J. Pelletier, T. Stites, S. Wu, F. Holdbrook, L. Zhang, Auberson, G. Francis, J. A. Cohen and T. S. Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011. 10(6): 520-529.
- Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Apr 1;12:1756286419836571.
- Koch-Henriksen, N., M. Magyari, F. Sellebjerg and P. Soelberg Sorensen. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult Scler* 2017. 23(2): 234-241.
- Leurs Cyra E, Zoé LE van Kempen, Iris Dekker, Lisanne J Balk, Mike P Wattjes, Theo Rispens, Bernard MJ Uitdehaag, Joep Killestein. Switching natalizumab to fingolimod within 6 weeks reduces recurrence of disease activity in MS patients. *Mult Scler*. 2018 Oct; 24(11): 1453-1460.
- Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, Havrdova E, Kalincik T. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):658-665.
- Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini S. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Mar 29;12:1756286419837809.
- Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015 Feb;72(2):152-8.
- Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, Rio J, Calabrese M, Cocco E, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Gallo A, Kappos L, Marrosu MG, Martinelli V, Prosperini L, Rocca MA, Rovira A, Sprenger T, Stromillo ML, Tedeschi G, Tintorè M, Tortorella C, Trojano M, Montalban X, Pozzilli C, Comi G, De Stefano N; MAGNIMS study group. Assessing response to interferon- β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology*. 2016 Jul 12;87(2):134-40.
- Sormani MP, Rio J, Tintorè M, Signori A, Li D, Cornelisse P, Stubinski B, Stromillo ML, Montalban X, De Stefano N. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(5):605-12.
- Spelman, T., L. Mekhael, T. Burke, H. Butzkueven, S. Hodgkinson, E. Havrdova, D. Horakova, P. Duquette, G. Izquierdo, F. Grand'Maison, P. Grammond, M. Barnett, J. Lechner-Scott, R. Alroughani, M. Trojano, A. Lugaresi, F. Granella, E. Pucci, S. Vucic and M. S. S. Group. Risk of early relapse following the switch from injectables to oral agents for multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2016. 23(4): 729-736.
- Spelman, T., T. Kalincik, A. Zhang, F. Pellegrini, H. Wiendl, L. Kappos, L. Tsvetkova, S. Belachew, R. Hyde, F. Verheul, F. Grand-Maison, G. Izquierdo, P. Grammond, P. Duquette, A. Lugaresi, J. Lechner-Scott, C. Oreja-Guevara, R. Hupperts, T. Petersen, M. Barnett, M. Trojano and H. Butzkueven. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015. 2(4): 373-387.
- Trojano, M., M. Tintore, X. Montalban, J. Hillert, T. Kalincik, P. Iaffaldano, T. Spelman, M. P. Sormani and H. Butzkueven. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(2): 105-118.
- van der Voort LF, Gilli F, Bertolotto A, Knol DL, Uitdehaag BM, Polman CH, Killestein J. Clinical effect of neutralizing antibodies to interferon beta that persist long after cessation of therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010 Apr;67(4):402-7.

Behandelstrategie voor bijwerkingen en veiligheidsaspecten bij relapsing remitting MS

Uitgangsvraag

Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met relapsing remitting MS in het geding is?

Aanbeveling

Indien er sprake is van bijwerkingen waardoor de veiligheid van de behandeling in het geding is

- Monitor de bijwerkingen van individuele middelen volgens de SmPC, Farmacotherapeutisch kompas en lokale protocollen.
- Overweeg om het huidige middel (tijdelijk) te staken en/of te switchen naar een ander middel. Weeg hierbij de volgende factoren af:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangerschapswens
- Stem de timing van het stoppen en starten af op de complicaties van het te snel starten (carry-over PML, opportunistische infecties) versus complicaties van het te laat starten (rebound ziekteactiviteit fingolimod en natalizumab).

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Binnen het proces van “shared-decision making” gaan patiënt en zorgverlener in gesprek om samen de balans tussen mogelijke voordelen en risico’s van een behandeling voor de individuele patiënt in kaart te brengen. Hierbij schatten in een Duitse studie (Heesen et al., 2010, 2017) patiënten het risico van bijvoorbeeld een progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) hoger in dan neurologen, maar vinden ze ook een hoger risico acceptabel. In een online-onderzoek met gevalideerde vragenlijst in meerdere Europese landen, werden risico’s door 41% van deelnemers correct ingeschat, waarbij een correcte inschatting vooral gegeven werd door deelnemers met een hoger opleidingsniveau, eerder gebruik van een ziektemodulerende therapie, en niet-rolstoel gebonden deelnemers (Giordano et al., 2018). De mate waarin patiënten deelnemen aan veiligheids-monitoring programma’s is beperkt onderzocht.

Professioneel perspectief

Bijna alle ziektemodulerende middelen voor MS zijn geassocieerd met onderdrukking van het immuunsysteem. Dit betekent praktisch dat deze behandelingen geassocieerd zijn met (1) lymfopenie of functionele beperking van lymfocyt werking, (2) opportunistische of toegenomen infecties, (3) hoger risico op secundaire maligniteit welke met infecties geassocieerd zijn, (4) verminderde respons op vaccinaties, en (5) ook een hoger risico op toegenomen auto-immuniteit door onderdrukking van regulerende mechanismen (Klotz et al., 2019). Deze risico’s verschillen tussen individuele ziektemodulerende middelen, en voor al deze

middelen geldt dat een monitorprogramma op maat deze risico's zo veel mogelijk moet beheersen ('*risk mitigation strategies*'). Een screening voor starten op veel voorkomende risico's is gebruikelijk, zoals controle van vaccinatiestatus (en eventueel vaccinatie voor varicella zoster virus en hepatitis B). Controle op relevante infecties als tuberculose. Bij vrouwelijke patiënten wordt bijvoorbeeld een jaarlijkse screening op het humaan papillomavirus aanbevolen bij gebruik van alemtuzuamb. Hierbij geldt dat de meeste monitoringsprogramma's gevormd zijn naar veiligheidsdata verzameld in studies die over het algemeen 2 jaar duurden, en extensie studies. De omvang van sommige risico's werd pas bekend in de post-marketing studies, zoals letale ontstekingsreacties bij daclizumab waardoor dit middel voor MS niet meer beschikbaar is, en cardiovasculaire complicaties bij alemtuzumab. Mogelijke risico's van ziektemodulerende middelen op de zeer lange termijn zijn nog beperkt in kaart gebracht. Als voorbeeld kan hier dienen dat een verhoogd risico op verschillende maligniteiten bij iatrogene immuunsuppressie bij ontvangers van donororganen en patiënten met HIV/AIDS ook pas op hele lange termijn zichtbaar werden (Gruhlich et al., 2007). Voor risicobeheersing van bekende risico's hebben de meeste individuele centra werkafspraken, en worden richtlijnen geboden in het farmacotherapeutisch kompas en de SmPC-teksten.

Indien de risico's niet beheerst kunnen worden met aanvullende maatregelen of tijdelijke onderbreking van een middel, kan switch naar een andere ziektemodulerende middel overwogen worden. Tevens kan indien veiligheid in het geding is en geen aanwijzingen zijn voor ziekteactiviteit dit zelfs als additioneel argument voor het staken van een ziektemodulerende middel gezien worden (zie de module '[Langetermijn behandeling bij relapsing remitting MS](#)'). Hierbij dienen veranderende omstandigheden, zoals kinderwens of ziekteactiviteit op MRI geïnventariseerd te worden, om doelmatig een nieuwe therapie in te stellen. De keuze van een ziektemodulerende middel zal met dezelfde overwegingen plaatsvinden als het starten van een ziektemodulerende middel (zie de module '[Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie](#)').

Bij het omzetten van een ziektemodulerend middel zal de timing hiervan afhangen van de aard van de bijwerking, en van het werkingsmechanisme en de halfwaardetijd van het middel dat gestopt wordt. Hiervoor hebben de meeste centra eigen richtlijnen en werkafspraken, die beperkt evidence based zijn. In de praktijk wordt er meestal gevaren op de variabelen duur van onderbreking, en herstel van een lymfopenie als correlaat van werkzaamheid voorgaande behandeling. Hierbij moet rekening gehouden worden met 'rebound' ziekteactiviteit in het geval van natalizumab en fingolimod. Het interval tussen twee opeenvolgende middelen mag dus niet te lang zijn, maar ook niet te kort. Een ernstige complicatie van behandeling met natalizumab is reactivatie van het JC polyomavirus, wat kan leiden tot een mogelijk letale progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) (Ho et al., 2017). In het geval van natalizumab is switch naar een andere ziektemodulerend middel ook geassocieerd met een hoger risico op "carry-over PML" (ofwel, PML die in eerste maanden na staken van natalizumab is ontstaan). Om dit te voorkomen wordt een interval tussen twee opeenvolgende behandelingen geadviseerd, met – vooral bij switch naar middelen met een irreversibel werkingsmechanisme – herhalen van beeldvorming en liquor PCR op JCV DNA, kort voor start van de alternatieve therapie waarbij aandacht moet zijn dat vals-negatieve liquor PCR uitslagen op JCV DNA zeker bij kleinere PML laesies voorkomen (Wijburg et al. 2018). Sommige auteurs adviseren in plaats daarvan overbruggende therapieën (Giovannoni et al., 2016).

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Intensieve monitoring programma's kunnen door patiënten als belastend ervaren worden. Hierbij dient het risico op een ongewenst neveneffect en de mogelijke ernst hiervan tegen de belasting van deze programma's afgewogen te worden.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Rationale

Deze aanbevelingen leggen de nadruk op het bewaken van de veiligheid van patiënt, zonder dat er uitgebreid wordt stilgestaan bij de belasting hiervan. De rol van "shared-decision making" in de aanvaardbaarheid van eventuele veiligheidsrisico's wordt benadrukt. Specifieke therapie-gebonden risico's en strategieën worden niet besproken, hiervoor worden zorgverleners naar de SmPC-teksten verwezen.

Onderbouwing

Achtergrond

Alle geregistreerde ziektemodulerende middelen voor relapsing remitting MS kunnen gepaard gaan met bijwerkingen en ongewenste neveneffecten, waarbij door de bank genomen middelen met een grotere effectiviteit op het onderdrukken van ziekteactiviteit ook een groter risico op schadelijke neveneffecten met zich meebrengen (Klotz et al., 2019). Zelfs bij langdurige behandeling met een middel als interferon-b is redelijk recent een zeldzame bijwerking, namelijk trombotische microangiopathie, bij langdurig behandelde patiënten gerapporteerd (Vosouhgi et al., 2014). Naast waakzaamheid voor ziekteactiviteit tijdens behandeling met een ziektemodulerend middel, is dus ook waakzaamheid geboden voor bekende en onbekende ongewenste neveneffecten.

Deze neveneffecten vereisen soms het staken van een ziektemodulerende middel, en opstarten van een andere ziektemodulerende middel.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Giordano Andrea, Katrin Liethmann, Sascha Köpke, Jana Poettgen, Anne Christin Rahn, Jelena Drulovic, Yesim Beckmann, Jaume Sastre-Garriga, Ian Galea, Marco Heerings, Peter Joseph Jongen, Eik Vettorazzi, Alessandra Solari, Christoph Heesen,

on behalf of the AutoMS group. Risk knowledge of people with relapsing-remitting multiple sclerosis – Results of an international survey. *PLoS One*. 2018; 13(11): e0208004. Published online 2018 Nov 29. doi: 10.1371/journal.pone.0208004

Giovannoni G, Marta M, Davis A, Turner B, Gnanapavan S, Schmierer K. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Pract Neurol*. 2016 Oct;16(5):389-93

Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):59-67.

Heesen C, Kleiter I, Nguyen F, Schäffler N, Kasper J, Köpke S, Gaissmaier W. Risk perception in natalizumab-treated multiple sclerosis patients and their neurologists. *Mult Scler*. 2010 Dec;16(12):1507-12.

Heesen C, Kleiter I, Meuth SG, Krämer J, Kasper J, Köpke S, Gaissmaier W. Benefit-risk perception of natalizumab therapy in neurologists and a large cohort of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2017 May 15;376:181-190.

Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):925-933.

Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Apr 1;12:1756286419836571.

Vosoughi R, Marriott JJ. Thrombotic microangiopathy in Interferon Beta treated multiple sclerosis patients: Review of literature and report of two new cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 May;3(3):321-5.

Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, de Vos M, Warnke C, Uitdehaag BMJ, Barkhof F, Killestein J, Wattjes MP. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018 Jul 1;75(7):827-833.

Langetermijn behandeling bij relapsing remitting MS

Uitgangsvraag

Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met relapsing remitting MS eruit te zien?

Aanbeveling

Zolang patiënten met relapsing remitting MS klinisch en radiologisch stabiel zijn op een ziektemodulerende middel en geen onacceptabele bijwerkingen hebben:

Continueer het huidige middel.

Evalueer met patiënt jaarlijks of relapses zijn geweest. Indien niet dan kan met het huidige middel gecontinueerd worden.

Monitor patiënt met behulp van een MRI:

- In de eerste twee jaar na start behandeling:
 - Verricht 3-12 maanden na start behandeling een rebaseline MRI hersenen met contrast
 - Verricht minimaal een keer per jaar een MRI hersenen waarvan de rebaseline MRI met contrast, alle vervolg monitoring MRI scans kunnen zonder contrast verricht worden
- Na de eerste twee jaar na start behandeling:
 - De frequentie van MRI monitoring wordt bepaald door het gebruikte ziektemodulerende middel. Verricht echter minimaal elke 5 jaar een MRI hersenen.
 - MRI hersenen zonder contrast is in principe voldoende.

Bespreek met patiënt met relapsing remitting MS de mogelijkheid tot stoppen van een eerstelijns ziektemodulerend middel bij prognostisch gunstige factoren voor het uitblijven van ziekteactiviteit:

- minimaal 5 jaar geen relapses van de MS
- minimaal 5 jaar geen achteruitgang van EDSS-score
- geen ziekte activiteit op MRI-hersenen.
- leeftijd:
 - jonger dan 45 jaar: wees terughoudend met het stoppen van een ziektemodulerend middel
 - tussen 45 en 60 jaar: overweeg te stoppen
 - ouder dan 60 jaar: overweeg sterk te stoppen

Bepaal neutraliserende antilichamen bij gebruik van interferon- β aan het eind van jaar 1 of 2, of op een later moment indien deze niet eerder bepaald zijn.

Bespreek met patiënt met secundair progressieve MS zonder aanwijzingen voor inflammatoire ziekteactiviteit gedurende de laatste 5 jaar de mogelijkheid tot stoppen van het ziektemodulerende middel.

Bij patiënten die langdurig klinisch en radiologisch stabiel zijn onder tweedelijnsmedicatie en geen

ziekteprogressie laten zien wordt in principe de medicatie gecontinueerd (zolang er geen contra-indicaties bestaan om het middel te continueren).

Overwegingen

Professioneel perspectief

Het natuurlijk beloop van de ziekte is dat met het langer duren van de ziekte en met het stijgen van de leeftijd de inflammatoire ziekte activiteit zowel klinisch als radiologisch afneemt (Tremlett et al., 2008; Tortorella et al., 2005). Aangezien de huidige ziektemodulerende middelen anti-inflammatoir werken en voornamelijk onderzocht zijn in patiënten tot 55 jaar met inflammatoire ziekte activiteit is het dus de vraag of het zinvol is om deze medicijnen te blijven gebruiken indien patiënten ouder zijn en langdurig geen inflammatoire ziekte activiteit meer hebben laten zien.

Daarnaast is er een subgroep van patiënten met MS waarvan het natuurlijk beloop mild is. Het zou goed kunnen dat patiënten die langdurig geen inflammatoire ziekte activiteit hebben laten zien tot deze groep behoren en dus ook zonder behandeling het goed zouden doen.

Aan de andere kant is MS een chronische ziekte waar je niet van kan genezen. Er is de mogelijkheid dat door het stoppen van de ziektemodulerende therapie een nieuwe relapse optreedt waardoor patiënten achteruit gaan. Mogelijk dat er ook snellere achteruitgang van ziekteprogressie kan zijn - los van relapses - in mensen die stopten met ziektemodulerende therapie ten opzichte van de mensen die doorgingen met behandeling (Kister et al. 2016).

Er zijn meerdere observationele studies verricht over de mate van optreden van ziekteactiviteit na stoppen van ziektemodulerende middelen. Het gaat hier voornamelijk over het stoppen met de middelen interferon- β en glatirameeracetaat.

Olival et al (2013) beschrijven 40 patiënten met relapsing remitting MS die gedurende 5 jaar stabiel waren en stopten met hun behandeling. Bij een follow-up van 13 tot 86 maanden kregen 4 patiënten (10%) een relapse en daarnaast 2 patiënten (5%) radiologische ziekte activiteit.

Kister et al (2016) keken in MSbase naar de gevolgen van stoppen. 485 stoppers werden vergeleken met 854 patiënten die de behandeling continueerden. Alle patiënten mochten de afgelopen 5 jaar geen relapse gehad hebben. 36% van de patiënten die stopten kreeg een relaps, vergeleken met 38% van de patiënten die de behandeling continueerden. Tijd tot het optreden van een relapse was voor beide groepen vergelijkbaar. Een jongere leeftijd was geassocieerd met een grotere kans op het optreden van een relaps. Patiënten die stopten hadden een iets hogere kans op het optreden van progressie (aHR=1.4). Een hogere leeftijd gaf een hogere kans op het optreden van progressie. Nadeel van deze studie is dat het bij meer dan de helft van de patiënten de reden van stoppen onbekend was.

In de studie van Bsteh et al (2017) kreeg 44% van 221 relapsing remitting MS patiënten een relapse na stoppen met een ziektemodulerende middel. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 38 jaar en zij hadden gemiddeld 4.2 jaar behandeling gehad. De meest voorkomende reden om te stoppen met het

middel was het optreden van bijwerkingen. Een leeftijd van ouder dan 44 jaar en meer dan 3 jaar geen relapse tijdens een ziektemodulerende middel waren geassocieerd met een sterk verlaagde kans op het optreden van een relapse na stoppen met een ziektemodulerende middel.

Fagius et al (2017) beschrijven 55 patiënten die stopten met eerstelijns therapie en vergeleken deze met 15 patiënten die stopten met natalizumab. In de natalizumab groep trad bij 2/3 ziekteactiviteit op, bij ongeveer de helft van de stoppers was dit forse activiteit. Bij stoppen met eerstelijns medicatie trad bij 1/3 milde ziekte activiteit op.

Birnbaum et al (2017) beschrijven 77 patiënten met secundair progressieve MS en 17 patiënten met relapsing remitting MS die stopten met een ziektemodulerende middel nadat zij minimaal 2 jaar geen inflammatoire ziekte activiteit hadden. 12% van de secundair progressieve MS en 59% van de relapsing remitting MS had terugkeer van ziekteactiviteit binnen 2 jaar na stoppen. Een lagere leeftijd was geassocieerd met meer kans op het optreden van ziekte activiteit.

In de Verenigde Staten hebben Hua et al (2018) 178 patiënten die ouder zijn dan 60 jaar en gestopt zijn met een ziektemodulerende middel bekeken. Er trad slechts bij 1 patiënt een relapse op, 10% besloot toch weer te starten met ziektemodulerende middelen.

In het onderzoek van Yano et al (2019) werden 69 patiënten met relapsing remitting MS die stopten met een ziektemodulerende middel vergeleken met 69 patiënten die een ziektemodulerende middel continueerden. Patiënten moesten minimaal 2 jaar stabiel zijn voor stop van het ziektemodulerende middel. Er was geen verschil in de tijd tot het optreden van een relapse of radiologische ziekte activiteit. Patiënten jonger dan 45 jaar hadden meer kans op het optreden van inflammatoire ziekte activiteit.

Bij het stoppen met natalizumab en fingolimod is een sterke terugkeer van ziekte activiteit beschreven (Killestein et al., 2010; Hatcher et al., 2016).

In observationele studies krijgt meer dan 50% van patiënten die stoppen met ziektemodulerende therapie weer hernieuwde ziekteactiviteit (Kister et al., 2016), maar deze ziekteactiviteit was vergelijkbaar bij mensen die het middel continueerden. Wel hadden mensen die stopten meer achteruitgang in beperkingen, gemeten op de EDSS. Over het algemeen genomen werden succesvolle stoppers gekenmerkt door de afwezigheid van relapses en MRI laesies voorafgaande aan het stoppen, waarbij ook een hogere leeftijd geassocieerd was met minder kans op terugkerende ziekteactiviteit (Kister et al., 2016; Birnbaum et al., 2017; Bsteh et al., 2017). Hierbij zijn drempelwaarden van 45-60 jaar voorgesteld, waarbij Vaughn et al. in een recent review 60 jaar propageren (Vaughn et al., 2019).

De werkgroep is van mening dat de kans op het optreden van inflammatoire ziekte activiteit na stoppen van een ziektemodulerend middel te onzeker is en vindt derhalve dat terughoudendheid geboden is bij het stoppen van een ziektemodulerend middel. Dit geldt zeker voor de middelen natalizumab en fingolimod.

Wel vindt de werkgroep dat stoppen overwogen kan worden als de ziekte langere tijd geen inflammatoire ziekte activiteit heeft laten zien onder eerstelijns middelen. Er is gekozen voor een termijn van 5 jaar. Uit

bovenstaande observationele studies komt naar voren dat leeftijd een belangrijke voorspellende factor is voor het opnieuw optreden van inflammatoire ziekte activiteit. Er wordt daarom geadviseerd om terughoudend te zijn bij het stoppen van een ziektemodulerend middel bij patiënten jonger dan 45 jaar en het stoppen van ziektemodulerende middelen bij patiënten ouder dan 60 jaar sterk te overwegen.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Uit de bespreking volgt dat er bij wel of niet continueren van ziektemodulerende middelen een zo optimaal mogelijk balans gevonden dient te worden voor de individuele patiënt met relapsing remitting MS tussen continueren dan wel stoppen van een ziektemodulerende middel waarbij zoveel mogelijk gestreefd dient te worden naar zowel niet over- als onder behandelen van de patiënt.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Rationale

Het natuurlijk beloop van de ziekte is dat bij langere ziekteduur en stijgen van de leeftijd inflammatoire ziekte activiteit zowel klinisch als radiologisch afneemt. Aangezien de huidige ziektemodulerende middelen anti-inflammatoir werken en voornamelijk onderzocht zijn in patiënten tot 55 jaar met inflammatoire ziekte activiteit is enerzijds de vraag of het zinvol is om ziektemodulerende middelen te continueren bij ouder wordende patiënten die langdurig geen inflammatoire ziekte activiteit meer hebben laten zien. Ook omdat er een subgroep van patiënten met MS is waarvan het natuurlijk beloop mild is. Aan de andere kant is MS een chronische ziekte waar je niet van kan genezen. Er is de mogelijkheid dat door het stoppen van het ziektemodulerend middel een nieuwe relapse optreedt waardoor patiënten achteruit gaan.

Gezien bovenstaande is het advies om ziektemodulerende middelen te continueren bij patiënten die klinisch en radiologisch stabiel zijn en er geen veiligheidsissues of bijwerkingen zijn. Bespreek wel met de patiënt de mogelijkheid tot stoppen van een eerstelijns ziektemodulerend middel bij prognostisch gunstige factoren voor het uitblijven van ziekteactiviteit of als patiënten al meerdere jaren progressief achteruit gaan zonder tekenen van inflammatoire ziekteactiviteit. Gezien de risico's op terugkeren van inflammatoire ziekteactiviteit bij patiënten die tweedelijns middelen gebruiken worden in principe - zolang er geen contra-indicaties bestaan - de middelen gecontinueerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Er zijn veel studies gedaan over wanneer er gestart moet worden met immunomodulerende middelen. Er zijn daarentegen geen gerandomiseerde studies gedaan over het moment waarop gestopt zou kunnen worden met behandeling. De interferonen-b zijn beschikbaar gekomen in de jaren 90 en er zijn dus mensen die de medicatie meer 20 jaar gebruiken. Het is onduidelijk of het zinvol is om dit door te gebruiken.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Birnbaum G. Stopping Disease-Modifying Therapy in Nonrelapsing Multiple Sclerosis: Experience from a Clinical Practice. *Int J MS Care.* 2017 Jan-Feb;19(1):11-14.
- Bsteh G, Feige J, Ehling R, Auer M, Hegen H, Di Pauli F, Deisenhammer F, Reindl M, Berger T. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - Clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(9):1241-1248.
- Fagius J, Feresiadou A, Larsson EM, Burman J. Discontinuation of disease modifying treatments in middle aged multiple sclerosis patients. First line drugs vs natalizumab. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Feb;12:82-87.
- Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol.* 2016 Jul 1;73(7):790-4.
- Hua LH, Fan TH, Conway D, Thompson N, Kinzy TG. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler.* 2019 Apr;25(5):699-708.
- Killestein J, Vennegoor A, Strijbis EM, Seewann A, van Oosten BW, Uitdehaag BM, Polman CH. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol.* 2010 Sep;68(3):392-5.
- Kister I, Spelman T, Alroughani R, Lechner-Scott J, Duquette P, Grand'Maison F, Slee M, Lugaresi A, Barnett M, Grammond P, Iuliano G, Hupperts R, Pucci E, Trojano M, Butzkueven H; MSBase Study Group. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Oct;87(10):1133-7.
- Olival GS, Lima BM, Sumita LM, Serafim V, Fink MC, Nali LH, Romano CM, Thomaz RB, Cavenaghi VB, Tilbery CP, Penalva-de-Oliveira AC. Multiple sclerosis and herpesvirus interaction. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013 Sep;71(9B):727-30.
- Tortorella C, Bellacosa A, Paolicelli D, Fuiani A, Di Monte E, Simone IL, Giaquinto P, Livrea P, Trojano M. Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2005 Dec 15;239(1):95
- Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V; UBCMS Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Dec;79(12):1368-74. doi: 10.1136/jnnp.2008.145805. Epub 2008 Jun 5.
- Yano H, Gonzalez C, Healy BC, Glanz BI, Weiner HL, Chitnis T. Discontinuation of disease-modifying therapy for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Effect on clinical and MRI outcomes. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jul 25;35:119-127.

Behandeling van patiënten met secundair progressieve MS

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Start ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS
- Ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS en behandelindicatie
- Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij secundair progressieve MS
- Behandelstrategie voor bijwerkingen en veiligheidsaspecten bij secundair progressieve MS
- Langetermijn behandeling bij secundair progressieve MS

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Start ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten met secundair progressieve MS zijn ziektemodulerende middelen geïndiceerd?

Aanbeveling

Overweeg bij patiënten met actieve secundaire progressieve MS in het afgelopen jaar te starten met een ziektemodulerend middel. Hier wordt onder verstaan:

- bij aanwezigheid van inflammatoire activiteit op grond van relapse
- bij nieuwe of groter wordende geïsoleerde T2-laesies op MRI verdacht voor demyelinisatie
- bij gadolinium aankleurende laesies op MRI

Er bestaat geen indicatie voor een ziektemodulerend middel bij:

- patiënten die in het afgelopen jaar geen actieve secundair progressieve MS hebben gehad
- patiënten met op MRI toename van confluerende pathologie zonder tekenen van nieuwe of groter wordende geïsoleerde T2-laesies op MRI die verdacht zijn voor demyelinisatie

Weeg in de beslissing de volgende factoren mee:

- mate van invaliditeitsprogressie in de loop van de afgelopen jaren, en
- leeftijd, en
- ziekteduur
- mate van invaliditeit, en
- mate van radiologische ziekteactiviteit op MRI
- de respons op intraveneus methylprednisolon kuur

Weeg het beperkte effect op de progressie af tegen de veiligheid en verdraagbaarheid.

Bespreek met de patiënt diens overwegingen voor het wel of niet starten van medicatie en kom samen tot een besluit.

Bij afwachtend beleid maar toch actieve secundair progressieve MS in het afgelopen jaar overweeg om patiënt klinisch en radiologisch met MRI hersenen te monitoren door na 6 en/of 12 maanden MRI hersenen zonder contrast te herhalen. Weeg hierbij de mate van inflammatoire ziekteactiviteit. Bij grote hoeveelheid T2 laesies en moeilijk beoordeelbaar zijn van eventuele nieuwe laesies kan het geven van contrast overwogen worden.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Gezamenlijke besluitvorming over wel of niet behandelen is hier aangewezen. Goed geïnformeerde secundair progressieve MS patiënten zullen waarschijnlijk verschillen in hun afweging van potentiële voordelen en nadelen van wel of niet behandelen.

Professioneel perspectief

De pathofysiologie van progressie bij MS is complex. In de progressieve fase lijkt deze grotendeels los van inflammatoire activiteit plaats te vinden (Ontaneda et al., Lancet 2017). De huidige beschikbare ziektemodulerende middelen hebben een anti-inflammatoire werking en dus een beperkt effect.

De extensie-studie over interferon-b-1b (Kuhle et al., 2016) rapporteerde uitkomsten 10 jaar na randomisatie in de oorspronkelijke trial van de Europese studiegroep. Patiënten die deze trial hadden voltooid, werd interferon-b in een open-label extensie gedurende 18 maanden aangeboden. Daarna was het aan de behandelend arts en de patiënt welke behandelbeslissingen werden genomen. In de vroege behandelgroep evolueerden minder patiënten naar een EDSS score van 8 of meer dan in de late behandelgroep: 29% versus 36.4%.

Primaire uitkomstmaten die Kapoor et al. (2018) in hun studie over natalizumab (gerandomiseerde geblindeerde deel van de studie) rapporteerden en die de werkgroep als belangrijk classificeerde waren: de timed 25-Foot Walk (T25FW) en de 9-Hole Peg Test (9HPT). De uitkomsten waren voor de T25FW: een odds ratio van 0.98 (95% BI: 0.74–1.30) en voor 9HPT ('either hand'): een odds ratio van 0.56 (95% BI: 0.40–0.80).¹¹ Voor de eerste uitkomstmaat was dus geen en voor de tweede wel verbetering te zien.

Secundaire uitkomstmaten die door Kapoor et al. (2018) werden gerapporteerd waren: 12-item MS Walking Scale, ABILHAND, Multiple Sclerosis Impact Scale-29 en hersenvolume (verandering van week 24 tot week 96). Geen van deze uitkomstmaten liet een significant verschil tussen placebo en natalizumab zien. In de appendix van Kapoor et al. (2018) worden de volgende 'exploratory endpoints' en resultaten gerapporteerd: annualized relapse rate (natalizumab vs. placebo): 0.08 versus 0.17 ($p < 0.001$); aantal gadolinium aankleurende laesies (verandering ten opzichte van uitgangswaarde; (natalizumab vs. placebo): -0.93 versus 0.10 ($p < 0.001$); nieuwe of groter wordende T2-laesies (procentuele verandering ten opzichte van uitgangswaarde; natalizumab vs. placebo): -4.14 versus 4.58 ($p < 0.001$).

Kapoor et al. (2018) had ook een open-label extensie gedeelte: een groot deel van de patiënten die al natalizumab gebruikten continueerden dit. Een deel van de patiënten die naar de placebogroep waren gerandomiseerd ging over op natalizumab gedurende 60 weken. Ernstige bijwerkingen – de primaire uitkomstmaat – traden op bij 13% van de patiënten die natalizumab continueerden en bij 9% van de patiënten die na een placebo waren gestart met natalizumab. In 2% van de gevallen betrof het in beide groepen een MS relapse.

Lorscheider, J., et al. (2017) verrichtten een internationale cohortstudie op basis van de in de inleiding vermelde definitie van secundair progressieve MS. Patiënten waren wel ($n=689$) of niet ($n=689$) gedurende 2 jaar behandeld met een ziektemodulerend middel. Met behulp van propensity score matching werden prognostische factoren gelijkelijk verdeeld over de behandelde en de onbehandelde groep. De volgende middelen werden door de behandelde groep gebruikt: interferon b-1a subcutaan (25%), interferon b-1b subcutaan (25%), interferon b-1a intramusculair (12%), glatirameeracetaat (17%), natalizumab (10%),

fingolimod (7%), dimethylfumaraat (<1%), teriflunomide (<1%), mitoxantron (4%). Uitkomstmaten en resultaten waren: proportie patiënten vrij van verslechterde invaliditeit (Hazard Ratio [behandeld vs. niet-behandeld]: 0.9; 95% BI: 0.7–1.1), patiënten wier EDSS score 7 of hoger was (HR 0.6 [behandeld vs. niet-behandeld], 95% BI: 0.4–1.1); patiënten zonder bevestigde reductie van invaliditeit (HR 1.0 [behandeld vs. niet-behandeld], 95% BI: 0.8–1.3). Deze uitkomsten wijzen niet op substantiële baten van een ziektemodulerend middel.

Voor het starten met een ziektemodulerend middel zal vooral een afweging gemaakt moeten worden in welke mate inflammatoire ziekteactiviteit een rol in het ziekteproces van de individuele patiënt heeft. De aanwezigheid van klinische relapses, aanwezigheid van nieuwe of toename van bestaande geïsoleerde T2 laesies op MRI, en aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies op MRI zijn hier tekenen van (Rae-Grant et al., 2018). Belangrijk is om op MRI hersenen een onderscheid te maken tussen toename of groter worden van T2 laesies verdacht voor demyelinisatie en anderzijds toename van confluerende pathologie. De kwantitatieve aanwezigheid van inflammatoire ziekteactiviteit zal afgewogen moeten worden tegen de verwachte winst van een ziektemodulerende middel voor de patiënt. Over het algemeen worden boven de leeftijd van 60 jaar nog maar zelden relapses van MS waargenomen (Vaughn et al., 2019). In de klinische praktijk wordt de respons van een individuele patiënt op een eenmalige intraveneuze methylprednisolonkuur soms gebruikt om respons op anti-inflammatoire therapie te onderzoeken, al is de onderbouwing hiervoor in de literatuur afwezig. In patiënten met een reeds forse beperking van mobiliteit (hoge EDSS score) en geringe progressie in de voorgaande jaren, zal volgens de commissie bij afwezigheid of marginale aanwezigheid van tekenen van inflammatie het gebruik van een ziektemodulerende middel waarschijnlijk niet tot een betekenisvolle invaliditeitsvermindering leiden.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De kwaliteit van bewijs is voor de meeste uitkomstmaten wat betreft tolereerbaarheid en veiligheid (zeer) laag. Dit geldt in wat mindere mate voor de met effectiviteit samenhangend uitkomstmaten. Dit impliceert dat de netto-baten (effectiviteit versus bijwerkingen) van de meeste besproken middelen onzeker zijn. Netto-baten lijken er voor sommige ziektemodulerende middelen te zijn. Dit lijkt met name als er sprake is van inflammatoire ziekte activiteit. Het effect op toename van permanente fysieke beperkingen is afwezig tot beperkt. De werkgroep meent dat indien de ziekte in het afgelopen jaar actief is geweest (klinische relapses en/of het optreden van gadolinium aankleurende laesies of nieuwe of groter wordende focale T2-laesies) behandeling met een ziektemodulerend middel overwogen kan worden (Rae-Grant et al. 2018). Indien er geen inflammatoire ziekte activiteit is, dan is er geen duidelijke indicatie tot het starten van ziektemodulerende therapie. Dit ondanks klinische progressie van de ziekte.

Kosten

Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies voor medicatie versus afwachten zijn de richtlijncommissie niet bekend.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk. Er zijn middelen die vergoed worden, zoals interferon b-1b.

Rationale

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat het effect van ziektemodulerende middelen bij actieve progressieve MS klein is en dan ook uitsluitend bij aanwezigheid van inflammatoire activiteit. Gezamenlijke besluitvorming met de patiënt is hierbij van essentieel belang.

[1] Odds ratio niet te verwarren met relatieve risico. Bij grotere baseline risks overschatten odds ratio's relatieve risico's.

Onderbouwing

Achtergrond

Uit studies toen er nog geen ziekte modulerende middelen beschikbaar waren en andere diagnostische criteria werden gehanteerd, blijkt dat circa dertig procent van de patiënten met relapsing remitting MS na tien jaar te maken krijgt met een nieuwe MS-fase: secundair progressieve MS (Weinshenker et al., 1989).^[1] Uit meer recentere studies worden lagere puntschattingen genoemd, namelijk 15% tot 30% lifetime risk (Thompson et al., 2018; Lorscheider et al., 2016). De frequentie van relapses neemt dan over de tijd af, mensen bemerken dat er progressie is van klachten, met name qua mobiliteit. Dit kan zich onder andere uiten in moeilijker kunnen lopen of in verlies van evenwicht en problemen met de mictie. Het moment van optreden van secundaire progressie en tempo van achteruitgang bepalen de lange termijn prognose. Het voorkómen van overgang van relapsing remitting MS naar secundair progressieve MS is daarom een essentieel therapeutisch doel.

Definitie

Voor de definities 'progressieve MS' en bevestigde ziekteprogressie zie de Definities en begrippen (bij de aanwerwante producten).

[1] Zie ook <https://msvereniging.nl/wat-is-multiple-sclerose/soorten-ms/> datum: oktober 2018

Conclusies

Review 1: Interferon- β versus placebo

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-b bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Proportie vrij van een relapse bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 8% (RR: 1.08; 95% BI: 0.94-1.24) en een risicoverschil van 50 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 37 minder tot 149 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: SPECTRIMS Study Group, 2001; Andersen et al., 2004</i></p>
--	--

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-b bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Toename invaliditeit bevestigd na 3 maanden</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat voor toename invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 22% (RR: 0.78; 95% BI: 0.66-0.92) en een risicoverschil van 109 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 40 minder tot 169 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect)*.</p> <p><i>Bron: SPECTRIMS Study Group, 2001</i></p> <p>*zie noot bij tabel 3.</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-b bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Toename invaliditeit bevestigd na 6 maanden</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat voor toename invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 8% (RR: 0.92; 95% BI: 0.80-1.06) en een risicoverschil van 33 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 82 minder tot 25 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998; SPECTRIMS Study Group, 2001; Andersen et al., 2004</i></p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-b bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Rolstoelafhankelijkheid bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor rolstoelafhankelijkheid een vermindering van het relatieve risico zien met 32% (RR: 0.68; 95% BI: 0.51-0.91) en een risicoverschil van 79 patiënten minder met rolstoelafhankelijkheid per 1000 (95% BI: 22 minder tot 120 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998</i></p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Effectiviteit niet-klinisch interferon-b bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Vrij van nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor 'vrij van nieuwe of groter wordende T2-laesies' een toename van het relatieve effect zien met 61% (RR: 1.61; 95% BI: 1.22-2.12) en een risicoverschil van 146 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 53 meer tot 269 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: SPECTRIMS Study Group, 2001; European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998</i></p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Effectiviteit niet-klinisch interferon-b bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Cumulatieve aantal nieuwe T2 of groter wordende laesies (na 52, 104 en 156 weken); één of meer actieve laesies</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 52, 104 en 156 weken voor het cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende T2-laesies een verschil zien van gemiddeld 2.28 laesies minder (95% BI: -2.93;-1.63), 4.02 laesies minder (95% BI: -5.09; -2.95) respectievelijk 5.05 laesies minder (95% BI: -6.48; -3.62) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Panitch et al., 2004</i></p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-b bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor mortaliteit een toename van het relatieve risico zien met 50% (RR: 1.50; 95% BI: 0.55-4.13) en een risicoverschil van 3 overleden patiënten meer per 1000 (95% BI: 3 minder tot 18 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).*</p> <p><i>Bronnen: European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998; SPECTRIMS Study Group, 2001; Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004</i></p>

*In de mortaliteitscijfers zijn de suïcides inbegrepen. Zie ook bespreking tolerabiliteit en veiligheid.

Review 6: natalizumab versus placebo?

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit natalizumab bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit (EDSS-score) na 96 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor toenemende invaliditeit een toename van het risico zien met 6% (OR[odds ratio]: 1.06; 95% BI: 0.74-1.53) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Kapoor et al., 2018</i></p>
--	--

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid natalizumab bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Mortaliteit na 96 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor mortaliteit een toename van het relatieve risico zien (RR: 5.10; 95% BI: 0.25; 105.97) en een risicoverschil van 4 overleden patiënten meer per 1000 (95% BI: 5 minder tot 16 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Kapoor et al., 2018</i></p>
--	---

Review 10: mitoxantron versus placebo?

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit mitoxantron bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit (EDSS-score) en rolstoelafhankelijkheid na 104 weken</i></p> <p>Gebruik van mitoxantron door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 62% (RR: 0.38; 95% BI: 0.15; 0.99) en een risicoverschil van 136 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 2 minder tot 186 minder) en voor rolstoelafhankelijkheid een vermindering van het relatieve risico met 54% (RR: 0.46; 95% BI: 0.12-1.69) en een risicoverschil van 59 patiënten minder met rolstoelafhankelijkheid per 1000 (95% BI: 96 minder tot 75 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Hartung et al., 2002</i></p>
--	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De meeste trials waren multicenter trials. Alle trials werden door de industrie gesponsord. De middelen interferon-b-1a, interferon-b-1b, mitoxantron en natalizumab werden ieder afzonderlijk vergeleken met een placebo.

Studiepopulaties

Twee RCTs (Andersen et al., 2004; SPECTRIMS Study Group, 2001) onderzochten interferon- b-1a, twee RCTs (Panitch et al., 2004; European Study Group on interferon- β -1b in secondary progressive MS, 1998) interferon-b-1b, één RCT mitoxantron (Hartung et al., 2002) en één RCT natalizumab (Kapoor et al., 2018). De studiegrootte varieerde tussen de 124 en 939 patiënten. Meer vrouwen dan mannen werden geïncludeerd (% vrouwen varieerde van 51% tot 63%). De gemiddelde leeftijd varieerde van 40 tot 47 jaar. De initiële EDSS-score bij de start van het onderzoek varieerde van 4.45 tot 6.0. De follow-up duur was in alle studies 156 weken, behalve in Hartung et al. (2002) en Kapoor et al. (2018). In deze studies was de follow-up duur 104 respectievelijk 108 weken. De ziekteduur -gerekend vanaf het moment van diagnosestelling- varieerde van 9 tot bijna 17 jaar. De inclusie- en exclusiecriteria die voor de trials werden gehanteerd zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1. Inclusiecriteria gebruikt in 4 RCTs

	Inclusiecriteria en exclusiecriteria
European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998 EU-SPMS	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Outpatients eligible for randomization had a clinically or laboratory supported definite diagnosis of MS. Secondary progression was defined as a period of deterioration, independent of relapses, sustained for at least 6 months, and that followed a period of relapse remitting MS. Superimposed relapses were allowed. 2) Patients were aged 18-55 years, with a baseline EDSS score of 3.0-6.5 inclusive and a recorded history of either two relapses or more or 1.0 point or more increase in EDSS in the previous two years. <p>Exclusion criteria:</p> <p>Immunosuppressive or immunomodulatory treatment and other putative treatments for MS were not permitted for defined periods before entry into the study.</p>
SPECTRIMS Study Group, 2001	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Eligible patients had clinically definite SPMS, defined as progressive deterioration of disability for at least 6 months with an increase of at least 1 EDSS point over the last 2 years (or 0.5 point between EDSS score of 6.0 and 6.5), with or without superimposed exacerbations, following an initial RR course. 2) At study entry, patients were between 18 and 55 years old, with EDSS scores from 3.0 to 6.5 and pyramidal functional score of at least 2. <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) immunosuppressive or immunomodulatory treatments during the previous 3 to 12 months depending on the drug, 2) prior treatment with interferon or total lymphoid irradiation, 3) corticosteroid use or a disease exacerbation in the previous 8 weeks, 4) severe concurrent illness, and 5) pregnancy or lactation. Potentially fertile women were required to use effective contraception.

<p>Hartung et al., 2002</p> <p>the Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (M1MS)</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) age 18–55 years, 2) stepwise progression of disability between clinical relapses (progressive relapsing multiple sclerosis, also termed worsening relapsing–remitting multiple sclerosis) or gradual progression of disability with or without superimposed clinical relapses (secondary progressive multiple sclerosis), 3) score on the Kurtzke EDSS9 of 3·0–6·0, 4) worsening of 1·0 or more EDSS points during the 18 months before enrolment, 5) left-ventricular ejection fraction greater than 50%; 6) values within the normal range for white-blood-cell count (more than $4 \times 10^9/L$), neutrophil count (more than $2 \times 10^9/L$), and platelet count (more than $100 \times 10^9/L$). <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) clinical relapse or treatment with glucocorticosteroids for at least 8 weeks before enrolment, 2) previous treatment with mitoxantrone, interferons, glatiramer acetate, cytotoxic drugs, or 3) total-body lymphoid irradiation.
<p>Andersen et al., 2004</p> <p>The Nordic SPMS Study Group</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patients aged 18–65 years were eligible for inclusion in this trial if they had a diagnosis of clinically definite MS17 for at least 1 year, and which was classified as SPMS with an EDSS score below 7.0. 2) Patients had had a prior history of RRMS and had experienced progressive deterioration of disability for at least 6 months, with an increase of at least 1.0 point on the EDSS in the previous 4 years (or 0.5 points if the entry EDSS score was 6.0 or 6.5), with or without superimposed exacerbations. 3) Patients were in a stable neurological condition for the 4 weeks preceding study day 1. <p>Exclusion criteria:</p> <p>Exclusion criteria were similar to those used in previous IFN beta trials (Spectrims study group, 2001; European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998)</p>

<p>Panitch et al., 2004</p> <p>The North American Study Group on Interferon beta- 1b in Secondary Progressive MS</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none">1) age 18 to 65 years,2) clinically definite or laboratory supported definite MS of at least 2 years' duration,3) a history of at least one relapse followed by progressive deterioration sustained for at least 6 months,4) an EDSS score at screening of 3.0 to 6.5 inclusive, and5) an increase in EDSS score of at least 1.0 point in the 2 years prior to screening (at least a 0.5-point increase for subjects with a screening EDSS score of 6.5). <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none">1) received treatment with systemic corticosteroids or adrenocorticotrophic hormone within 60 days before the screening visit,2) were previously treated with any IFNβ, monoclonal antibody, cladribine, or total lymphoid irradiation, or3) received cytotoxic or immunosuppressive therapy, glatiramer acetate, or other investigational drug within 6 months before the screening visit.
--	--

<p>Kapoor et al., 2018</p> <p>ASCEND</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) onset of secondary progressive multiple sclerosis 2 or more years before enrolment, 2) expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 3.0–6.5 (inclusive) 3) multiple Sclerosis Severity Score of 4 or more 4) disability progression not related to clinical relapses during the year before enrolment, as assessed by clinical historical findings with a standardized form. <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) A diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) or primary progressive MS as defined by the revised McDonald Committee criteria. 2) Unlike previous secondary progressive multiple sclerosis trials that enrolled patients with recent clinical relapses ASCEND excluded patients who had a clinical relapse up to 3 months before randomization (to prevent recent relapses from influencing the baseline assessment of disability) 3) A Timed 25-Food Walk (T25FW) test of >30 seconds during the screening period 4) Prior treatment with natalizumab 5) Treatment with intravenous (IV) or oral corticosteroids, IV immunoglobulin, or plasmapheresis for treatment of MS within the 3 months prior to randomization 6) Treatment with glatiramer acetate or any interferon beta preparations within 4 weeks prior to randomization. 7) Treatment with mitoxantrone, cyclophosphamide, cyclosporine, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil, T cell or T cell receptor vaccination, fingolimod, daclizumab, or cytapheresis within 6 months prior to randomization. 8) Treatment with 4-aminopyridine within 30 days prior to randomization, unless a stable dose has been maintained for at least 30 days prior to randomization and will be continued for the course of this study. <p>(and 15 other criteria).</p>
--	---

Interventies

Deze zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Interventies

	Interventie			Controle
	Geneesmiddel	Toedieningsweg	Dosering	
Eerste auteur, jaar van publicatie (follow-up duur)				
European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998	Interferon-b-1b	subcutaan	8 MIU (250 µg)	placebo
SPECTRIMS Study Group, 2001	Interferon-b-1a	subcutaan	Groep 1:44µg 3x/week Groep 2:22µg 3x/week	placebo
Hartung et al., 2002	Mitoxantron	Intraveneus	Groep 1: 5 mg/m ² 1x per 3 maanden Groep 2: 12 mg/m ² 1x per 3 maanden	placebo
Andersen et al., 2004	Interferon-b-1a	subcutaan	22 µg 1x/week	placebo
Panitch et al., 2004	Interferon-b-1b	subcutaan	250 µg (om de dag)	Placebo
Kapoor et al, 2018	Natalizumab	intraveneus	300 mg 1x/4 weken	Placebo

Leeswijzer:

Hieronder worden de resultaten van de tien systematische reviews gepresenteerd. Op het einde van iedere review staan de conclusies.

Review 1: Interferon-β versus placebo

Klinische effectiviteit

“Annual Relapse Rate”

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Proportie vrij van een relapse

Hierover werd in twee studies gerapporteerd (Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004). De kans op geen relapse was bij gebruik van interferon 8% meer dan met een placebo (RR 1.08; 95% BI: 0.94-1.24).

Verslechterde, stabiele of verbeterde invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Een studie (European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998) rapporteerde

over verslechterde invaliditeit na 3 maanden, drie studies (Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004; European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998) over verslechterde invaliditeit na 6 maanden, en één studie (European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998) over het risico om van een rolstoel gebruik te moeten maken. De forest plots zijn opgenomen in bijlage 6 van de Europese MS-richtlijn (Montalban et al., 2018). Tabel 3 geeft een overzicht van de uitkomsten: interferon- β geeft voor alle drie uitkomsten een verminderd risico op verslechtering van invaliditeit, al is het effect op invaliditeit na 6 maanden gering.

Tabel 3. Uitkomsten met betrekking tot invaliditeit interferon- β vs. placebo

Uitkomstmaten	Relatieve risico (RR), risicoverschil (RV) (interferon- β vs. placebo)
Verslechterde invaliditeit na 3 maanden (follow-up gemiddeld 156 weken; 1 studie; n=718)	RR: 0.78 (95% BI: 0.66 - 0.92)* RV: 109 minder per 1000 (95% BI: 40 tot 169 minder)
Verslechterde invaliditeit na 6 maanden (follow-up gemiddeld 156 weken; 3 studies; n=1707)	RR: 0.92 (95% BI: 0.80 - 1.06) RV: 33 minder per 1000 (95% BI: 82 minder tot 25 meer)
Rolstoelafhankelijkheid (follow-up gemiddeld 156 weken; 1 studie; n=718)	RR: 0.68 (95% BI: 0.51 - 0.91) RV: 79 minder per 1000 (95% BI: 22 tot 120 minder)

*de oorspronkelijke studie berekende een hazard ratio (0.83; 95% BI: 0.65-1.07) en een voor covariaten (centrum, Scripps Neurologic Rating Scale, duur van secundair progressieve MS, mate van progressie voor inclusie in de studie)

gecorrigeerde hazard ratio van 0.78 (95% BI: 0.60–1.00; p= 0.046). Deze werden door de Europese richtlijnwerkgroep omgerekend naar een relatief risico.

Bron: ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018).

Effectiviteit-niet klinisch

Vrij van nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies; cumulatieve aantal nieuwe of groter worden laesies; één of meer actieve laesies

Tabel 4 geeft een overzicht van een aantal MRI-uitkomsten: interferon had op al deze uitkomsten een gunstig effect.

Tabel 4. Uitkomsten van MRI-onderzoek mb.t. T2- en andere laesies (interferon- β vs. placebo)

Uitkomstmaten	Relatieve risico (RR), risicoverschil (RV) of verschil tussen gemiddelden (interferon- β vs. placebo)
Vrij van nieuwe of groter wordende T2- laesies (follow-up gemiddeld 156 weken; 1 studie; n=606)	RR: 1.61 (95 % BI: 1.22-2.12) RV: 146 meer per 1000 (95% BI: 53 tot 269 meer)
Cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende laesies (follow-up gemiddeld 52 weken; 1 studie; n=695)	verschil: -2.28 (95% BI: BI: -2.93; -1.63)
Cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende laesies (follow-up gemiddeld 104 weken; 1 studie; n=695)	verschil: -4.02 (95% BI: -5.09; -2.95)
Cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende laesies (follow-up gemiddeld 152 weken; 1 studie; n=695)	verschil: -5.05 (95% BI: -6.48; -3.62)
Een of meer aantal nieuwe actieve laesies (follow-up gemiddeld 156 weken; 1 studie; n=468)	RR: 0.77 (95% BI: 0.7-0.84) RV: 193 minder per 1000 (95% BI: 134 tot 251 minder)

Bron: ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018).

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Vier RCTs (European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998; SPECTRIMS Study Group, 2001; Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004) rapporteerden over sterfte. Interferon-b heeft waarschijnlijk tot gevolg dat de sterfte enigszins toeneemt (RR: 1.50; 95% BI: 0.55-4.13; n=2326; in absolute termen: 3 meer per 1000).^[11] Bij dit cijfer zijn de suïcides inbegrepen. Uit de drie studies die suïcides rapporteren blijkt dat in twee studies evenveel suïcides in de behandel- als placebogroep voorkomen; in één studie worden drie suïcides in de behandelgroep gerapporteerd en geen in de placebogroep.^[12] Verwijderen van de suïcides uit de mortaliteitscijfers vermindert het relatieve risico van 1.50 naar 1.44 (95% BI: 0.42-4.91).

Kwaliteit van bewijs

Proportie vrij van een relapse

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstig risico op vertekening (mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten in één of meer studies; ongelijk aantal uitvallers in experimentele en controlegroep in één of meer studies; methode van randomisatie en blinding van toewijzing aan experimentele en controlegroep niet gerapporteerd. In één of meer studies konden patiënten en behandelaars de toewijzing raden vanwege de bijwerkingen). Tevens werd afgewaardeerd voor inconsistentie ($I^2 > 50\%$).

Invaliditeit na 3 maanden; rolstoelafhankelijkheid

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd afgewaardeerd met één niveau vanwege onnauwkeurigheid: betrouwbaarheidsinterval sluit een aanzienlijk en een verwaarloosbaar effect in of <300 events.

Vrij van nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesie

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events') en ernstig risico op vertekening (mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten en onduidelijkheid over blindering van toewijzing).

Cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende laesies (na 52, 104 en 152 weken); één of meer actieve laesies

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstig risico op vertekening (mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten).

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstig risico op vertekening (mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten in één studie; ongelijk aantal uitvallers in experimentele en controlegroep in één studie; methode van randomisatie en blindering van toewijzing aan experimentele en controlegroep niet gerapporteerd in één studie. In één studie konden patiënten en behandelaars de toewijzing raden vanwege de bijwerkingen. Tevens werd met één niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (<300 events).

Review 2: glatirameeracetaat versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 3: teriflunomide versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 4: dimethylfumaraat versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 5: fingolimod versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 6: natalizumab versus placebo?

Klinische effectiviteit

"Annual Relapse Rate"

Dit was noch een primair noch secundair eindpunt in Kapoor et al. (2018).^[3]

Proportie vrij van een relapse

Hierover werd niet gerapporteerd.

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

De toename van invaliditeit uitgedrukt in een EDSS-score werd als volgt berekend: een toename van 1 punt of meer ten opzichte van een baseline score van 5.5 of lager, of een toename van 0.5 punt ten opzichte van een baseline score van 6.0 of hoger. Kapoor et al. (2018) vonden een OR van 1.06 (95% BI: 0.74–1.53) bij een follow-up duur van 96 weken, ofwel: geen of nauwelijks verschil in risico op toenemende invaliditeit wanneer patiënten natalizumab in plaats van een placebo gebruiken.

Effectiviteit-niet klinisch

MRI-uitkomsten waren primair noch secundair eindpunt.^[4]

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

In de natalizumab groep werden 2 sterfgevallen (één ten gevolge van longkanker, één als gevolg van een septische shock met multiorgaanfalen) gerapporteerd die volgens de auteurs niet gerelateerd waren aan de behandeling. In de placebogroep traden geen sterfgevallen op. Dit geeft een relatief risico van 5.10 (95% BI: 0.25; 105.97) en een risicoverschil van 5 meer per 1000 (95% BI: 5 minder tot 16 meer).

Kwaliteit van bewijs

Toenemende invaliditeit

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid: er zijn substantieel minder dan 300 events. Voor opzet en uitvoering van de studie en voor andere GRADE-factoren werd niet afgewaardeerd.

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (<300 events en betrouwbaarheidsinterval kruist drempelwaarden voor substantiële afname en substantiële toename van mortaliteit). Voor opzet en uitvoering van de studie en voor andere GRADE-factoren werd niet afgewaardeerd.

Review 7: alemtuzumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 8: ocrelizumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 9: cladribine versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 10: mitoxantron versus placebo?

Klinische effectiviteit

“Annual Relapse Rate”

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Proportie vrij van een relapse

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) en rolstoelafhankelijkheid

Hierover wordt in de Europese richtlijn gerapporteerd in termen van aanhoudende toenemende invaliditeit na 3 maanden ('disability progression sustained at 3 months'). Het risico hierop is kleiner wanneer mitoxantron (12 mg/m²) in plaats van een placebo wordt toegediend (RR: 0.38; 95% BI: 0.15-0.99), of in absolute termen: 136 minder per 1000 (95% BI: 2 tot 186 minder).^[5] Het risico op rolstoelafhankelijkheid verminderde eveneens in de mitoxantrongroep in vergelijking met de placebogroep (RR: 0.46; 95% BI: 0.12-1.69); in absolute termen: 59 minder per 1000 (95% BI: 96 minder tot 75 meer).

Effectiviteit-niet klinisch

In de bijlagen van de Europese richtlijn zijn geen MRI-uitkomsten opgenomen. De richtlijntekst vermeldt (p. 223): 'A small non-randomized subgroup of participants in the trial underwent MRI scanning that showed no significant difference between the groups in the number of participants with positive GAD enhancement or in the number of GAD lesions at 1 or 2 years. The mean change from baseline of new T2-weighted lesions was significant at 2 years but not at 1 year'.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Kwaliteit van bewijs

Toenemende invaliditeit en rolstoelafhankelijkheid

Zowel voor toenemende invaliditeit als rolstoelafhankelijkheid is de kwaliteit van bewijs laag. Er is met één niveau afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid: er zijn minder dan 300 events. Daarnaast is afgewaardeerd voor risk of bias: de blindering van de toewijzing is onduidelijk; er is een groot percentage (27%) uitvallers en mogelijk is er sprake van selectieve uitkomstrapportage vanwege het ontbreken van een studieprotocol.

[1] Zie ook voetnoot 4 en onder kwaliteit van bewijs. Daaruit blijkt dat de geringe toename van de mortaliteit redelijk zeker is ondanks ontbreken van statistische significantie.

[2] De North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS rapporteerde: 'Three suicide attempts were seen, all in the IFN-treated groups. There was no association between new or worsened depression and treatment with IFN-1b as reflected by analyses of quarterly monitoring using the Beck Depression Inventory, spontaneous adverse event reporting, or use of antidepressant medications'. De Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group rapporteerde: 'one patient in each treatment group (including placebo) committed suicide' en de European study group on interferon beta-1b in secondary progressive MS rapporteerde: two patients committed suicide: one interferon beta-1b and 1 in placebo.

[3] Annualised relapse rate werd als 'exploratory endpoint' omschreven. Hierover werd in een separate appendix gerapporteerd. Informatie hierover is opgenomen in de overwegingen.

[4] Sommige MRI-uitkomsten warden als 'exploratory endpoint' omschreven. Hierover werd in een separate appendix gerapporteerd. Informatie hierover is opgenomen in de overwegingen.

[5] De Europese richtlijn rapporteert alleen de resultaten van de groep die 12 mitoxantron in een dosering van 12 mg/m² kreeg toegediend.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de Nederlandse richtlijnwerkgroep tien systematische literatuuranalyses (één per geneesmiddel) verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Wat zijn bij patiënten met secundair progressieve MS de netto-baten in vergelijking met een placebo bij het starten van een behandeling met:

Eerstelijns middelen

- interferon-b/peginterferon-b
- glatirameeracetaat
- teriflunomide
- dimethylfumaraat

Tweedelijns middelen

- fingolimod
- natalizumab
- ocrelizumab
- cladribine
- mitoxantron

Derdelijns middelen

- alemtuzumab

Bron voor de literatuuranalyse was de Europese richtlijntekst met bijbehorende bijlagen. De opstellers van de Europese richtlijn zochten daartoe in de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane voor de bovenstaande PICO-vraagstellingen.

De zoekverantwoording is weergegeven in appendix 2 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

De Nederlandse richtlijnwerkgroep verrichtte eind april 2018 een literatuursearch in de 'Cochrane Database of Systematic Reviews', Medline en Embase naar systematische reviews waarin mogelijk recentere studies werden geïnccludeerd en/of studies over cladribine werden geïnccludeerd. Ter informatie: in de Europese richtlijn werd cladribine niet meegenomen, de Nederlandse werkgroep achtte informatie over de werkzaamheid en veiligheid van cladribine wenselijk.

Er werd geen systematische review gevonden die aan de inclusiecriteria voldeed; er kon dus geen RCT over cladribine worden geïnccludeerd.^[1] Door de werkgroep werd een recent gepubliceerde RCT (Kapoor et al., maart 2018) over natalizumab versus placebo aangedragen.

Nota bene: in de Europese richtlijn werd tevens één extensie-studie (Kuhle et al., 2016) over interferon-b-1b geïnccludeerd. Deze wordt – in navolging van de Europese richtlijn – kort besproken onder het kopje professioneel perspectief. Deze extensiestudie rapporteert onderzoeksresultaten over de vraag of de uitkomsten tussen vroeg en later behandelen verschillen.

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel)
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met secundair progressieve MS
Interventie	<p>Eerstelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon-b/peginterferon-b • glatirameeracetaat • teriflunomide • dimethylfumaraat <p>Tweedelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • fingolimod • natalizumab • ocrelizumab • cladribine • mitoxantron <p>Derdelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab
Controle	<ul style="list-style-type: none"> • placebo

Type uitkomstmaten*	<p><u>1. Effectiviteit - klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • “Annual Relapse Rate” • proportie vrij van een relapse • toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) <p>-</p> <p><u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies (inclusief cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies t.o.v. baseline) • gadolinium aankleurende laesies (aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies/volume; aantal studiedeelnemers met minimaal één actieve laesie tijdens follow-up) <p><u>3. No Evidence of Disease Activity (NEDA) (kritieke uitkomstmaat)</u></p> <p>-</p> <p><u>4. Tolereerbaarheid en veiligheid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mortaliteit
Type setting	<ul style="list-style-type: none"> • ziekenhuis (2^e en 3^e lijn)
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • patiënten jonger dan 18 jaar • evaluatie van combinaties van geneesmiddelen • evaluatie van niet geregistreerde doseringen • studies met <10 deelnemers per studiearm • niet-Engelstalig
<p>* Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs: http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049.</p>	

Zes RCTs (European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998; SPECTRIMS Study Group, 2001; Hartung et al., 2002; Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004; Kapoor et al., 2018) werden meegenomen in de literatuuranalyse.^[2] In appendix 3 van de Europese richtlijn staan de redenen van exclusie van andere studies vermeld.^[3]

- [1] Er werd één internationale cohortstudie gevonden waarin een groot aantal patiënten werd geïncludeerd en waarin met behulp van propensity scores een RCT werd geëmuleerd. Zie professioneel perspectief.
- [2] In feite waren dit er zes, maar één RCT had betrekking op mitoxantron. Dit middel voldoet niet aan de inclusiecriteria (zie selectietabel).
- [3] Er werd één studie over cladribine geëxcludeerd. De reden hiervan is dat in de betreffende studie (Rice et al., 2000) de resultaten van patiënten met primair en secundair progressieve MS niet werden uitgesplitst.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 706–710.
- European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1491-7. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results.
- Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.
- Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová EK, Jeffery D, Miller A, Sellebjerg F, Cadavid D, Mikol D, Steiner D; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):405-415.
- Kuhle J, Hardmeier M, Disanto G, et al. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon beta-1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22: 533–543.
- Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G, Girard M, Duquette P, Prat A, Lugaresi A, Grand'Maison F, Grammond P, Hupperts R, Alroughani R, Sola P, Boz C, Pucci E, Lechner-Scott J, Bergamaschi R, Oreja-Guevara C, Iuliano G, Van Pesch V, Granella F, Ramo-Tello C, Spitaleri D, Petersen T, Slee M, Verheul F, Ampapa R, Amato MP, McCombe P, Vucic S, Sánchez Menoyo JL, Cristiano E, Barnett MH, Hodgkinson S, Olascoaga J, Saladino ML, Gray O, Shaw C, Moore F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2016 Sep;139(Pt 9):2395-405.
- Lorscheider, J., et al. (2017). "Anti-inflammatory disease-modifying treatment and short-term disability progression in SPMS." *Neurology* 89(10): 1050-1059.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
- Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017 Apr 1;389(10076):1357-1366.
- Panitch H, Miller A, Paty D, Weinschenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788–1795.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Practice guideline

recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):777-788.

Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS Clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1145-55.

SPECTRIMS Study Group. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS. *Neurology*. 2001 Jun 12;56(11):1496-504.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA.

Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.

Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019 Jun;15(6):329-342. doi: 10.1038/s41582-019-0183-3.

Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989 Feb;112 (Pt 1):133-46.

Ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS en behandelindicatie

Uitgangsvraag

Met welke ziektemodulerende middelen kan gestart worden bij patiënten met secundair progressieve MS met een indicatie voor behandeling?

Aanbeveling

Bespreek met patiënten met actieve secundair progressieve MS in het afgelopen jaar en besloten tot behandeling (zie de module 'Start ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS') de keuzeopties voor een ziektemodulerend middel. In de afwegingen dienen de volgende factoren meegenomen te worden:

- zie voor de behandelstrategieën de module 'Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie' waarbij extra aandacht voor comorbiditeit

Behandel MS patiënten *niet* met mitoxantron tenzij het verwachte resultaat opweegt tegen de potentiële ernstige risico's en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Patiënten met secundair progressieve MS verschillen volgens de werkgroep in hun afweging van gunstige en ongunstige effecten. Sommige patiënten zullen meer belang hechten aan mogelijke gunstige klinische effecten van ziektemodulerende middelen dan aan mogelijke bijwerkingen. Voorbeelden van mogelijk gunstige effecten zijn het tegengaan van nieuwe relapses en ziekteprogressie. Andere patiënten zullen het voorkómen van bijwerkingen belangrijker vinden.

Professioneel perspectief

De huidige ziektemodulerende middelen bij progressieve MS werken waarschijnlijk hoofdzakelijk anti-inflammatoir. De effecten zijn beperkt en lijken met name op te treden als er sprake is van inflammatoire ziekteactiviteit. De andere beschikbare ziektemodulerende middelen bij MS werken ook anti-inflammatoir maar zijn niet of onvoldoende onderzocht bij secundair progressieve MS. Aangezien deze middelen op hetzelfde aspect (namelijk inflammatie) van de ziekte werken is het aannemelijk dat deze middelen ook zinvol zouden kunnen zijn bij secundair progressieve MS met inflammatoire ziekte activiteit (Rae-Grant et al., 2018). In Nederland wordt mitoxantron sporadisch gebruikt. De Europese richtlijnwerkgroep beveelt mitoxantron naast interferon-b als optie aan bij actieve secundair progressieve MS en benadrukt het bespreken van de veiligheid van het middel. In de Europese richtlijntekst en bijlagen worden belangrijke bijwerkingen van mitoxantron niet besproken. De Amerikaanse richtlijn daarentegen meldt een hoog risico op cardiomyopathie, ovarieel falen, infertiliteit bij mannen, chromosoomafwijkingen en optreden van acute myeloïde leukemie bij gebruik van mitoxantron. Zij adviseren mitoxantron niet voor te schrijven tenzij de potentiële therapeutische voordelen opwegen tegen de risico's van de behandeling.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Effecten op belangrijke uitkomstmaten:

- RR 2.73 (1.78-4.19) voor stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen (interferon-b vs. placebo)
- 2% patiënten minder dan in de placebogroep stopt met medicatie vanwege bijwerkingen (natalizumab) (geen relatief risico gerapporteerd)
- RR 2.58 (0.52-12.81) voor studieuitval vanwege bijwerkingen (mitoxantron).

Natalizumab laat geen netto-baten zien bij secundair progressieve MS. Weliswaar laat mitoxantron een groter effect dan interferon-b zien op de uitkomstmaat verslechterde invaliditeit, maar mitoxantron heeft een aantal risico's (o.a. cardiomyopathie, myelosuppressie, ovarieel falen, infertiliteit bij mannen, chromosoomafwijkingen) die voor interferon-b niet gerapporteerd zijn.

Kosten en middelen

Informatie over kosteneffectiviteit op basis van Nederlandse studies is volgens de richtlijncommissie niet beschikbaar.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Patiënten die aan de criteria voldoen van secundair progressieve MS, komen volgens de geldende vergoedingsregels alleen in aanmerking voor interferon- β -1B en mitoxantron. Voor patiënten is dat niet aanvaardbaar. De werkgroep is van mening dat secundair progressieve MS patiënten met een indicatie voor start behandelen tot alle ziektemodulerende middelen toegang moeten hebben.

Rationale

Er zijn beperkte ziektemodulerende middelen beschikbaar voor secundair progressieve MS. De werkgroep is van mening dat bij secundair progressieve MS met name belang gehecht moet worden aan de inflammatoire activiteit van de ziekte in het afgelopen jaar. De voor- en nadelen van het wel of niet starten van een ziektemodulerende therapie inclusief de potentiële bijwerkingen van het betreffende middel bij secundair progressieve MS zullen goed moeten worden besproken met de patiënt.

Onderbouwing

Achtergrond

In de module 'Start ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS' zijn de effectiviteit en veiligheid van ziektemodulerende middelen in vergelijking met placebo bij secundair progressieve MS besproken, voor zover daarover een RCT is gepubliceerd. In deze paragraaf wordt nagegaan of er, voor zover er een indicatie voor het starten met behandelen met een ziektemodulerend middel aanwezig is bij patiënten met secundair progressieve MS, welke van de verschillende eerstelijns en tweedelijns ziektemodulerende middelen een klinisch relevant gunstig of ongunstig effect hebben.

Conclusies

<p>Redelijk tot laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Progressie van invaliditeit na 3 tot 6 maanden bevestigd bij patiënten met secundair progressieve MS</i></p> <p>Gebbruik van interferon-β en mitoxantron door patiënten met secundair progressieve MS laten na 3 maanden voor progressie van invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 22% respectievelijk 62%. Na 6 maanden laat gebruik van interferon-β en natalizumab door patiënten met secundair progressieve MS voor progressie van invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 8% respectievelijk een toename van 6% in vergelijking met placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan voor mitoxantron aanzienlijk verschillen van het geschatte effect; voor interferon-β en natalizumab ligt het werkelijke effect waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Brennen: Kapoor et al., 2018; Andersen et al., 2004; SPECTRIMS Study Group, 2001; European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998; Hurting et al., 2002</i></p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Mortaliteit bij patiënten met secundair progressieve MS</i></p> <p>Gebbruik van interferon-β en natalizumab door patiënten met secundair progressieve MS laat voor mortaliteit een risicoverschil van 3 a 4 overleden patiënten meer per 1000 zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het werkelijke effect).</p> <p><i>Bronnen: Kapoor et al., 2018; Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004; SPECTRIMS Study Group, 2001; European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998</i></p>

Samenvatting literatuur

De klinische en niet-klinische effectiviteit en de tolereerbaarheid en veiligheid van de volgende eerstelijns en tweedelijns middelen worden hieronder beoordeeld wat betreft aan- of afwezigheid van een klinisch relevant effect: interferon- β (eerstelijns middel), natalizumab en mitoxantron (tweedelijns middelen). Met name die specifieke uitkomstmaten worden besproken die zowel voor interferon, natalizumab als mitoxantron werden onderzocht.

Klinische effectiviteit

Progressie van invaliditeit na 6 maanden

Zoals de gegevens in tabel 1 tonen, laat alleen mitoxantron een klinisch relevant effect zien.

Tabel 1. Effect van ziektemodulerende middelen op progressie van invaliditeit na 3 of 6 maanden*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een vermindering of toename van het relatieve risico met minder dan 25%</i>		
Interferon-b	Na 3 maanden: 0.78 (0.66; 0.92)	Redelijk
	Na 6 maanden: 0.92 (0.80-1.06)	Redelijk
<i>Tweedelijns middelen met een vermindering of toename van het relatieve risico met minder dan 25%</i>		
Natalizumab	Na 6 maanden: 1.06 (0.74–1.53)	Redelijk
<i>Tweedelijns middelen met een vermindering van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Mitoxantron	Na 3 maanden: 0.38 (0.15-0.99)	Laag

*geen data voor glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen, en cladribine.

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Bron: zie deze module.

Effectiviteit niet-klinisch

Voor de uitkomstmaten nieuwe T2 laesies, nieuwe of groter wordende T2 laesies, nieuwe gadolinium aankleurende laesies, aantal studiedeelnemers met minimaal één actieve laesie tijdens follow-up, waren niet minimaal twee studies beschikbaar voor een vergelijking.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Geen studie evalueerde NEDA.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Zoals tabel 2 toont, laten zowel interferon-b/peginterferon-b als natalizumab een klinisch relevant ongunstig effect zien.

Tabel 2. Effect van ziektemodulerende middelen op mortaliteit*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een toename van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Interferon-b	1.50 (0.55; 4.13)	Laag
<i>Tweedelijns middelen met een toename van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Natalizumab	5.10 (0.25; 105.97)***	Laag

*geen data voor glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab, mitoxantron volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen, en cladribine.

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

****berekend met review manager versie 5.3 (Cochrane Collaboration Software). Uitgangspunt voor de berekening was dat er in de natalizumab groep 2 sterfgevallen werden gerapporteerd; in de placebogroep traden geen sterfgevallen op.*

Bron: zie deze module.

Kwaliteit van bewijs

Progressie van invaliditeit na 3 tot 6 maanden (gemeten met EDSS); mortaliteit

Zie de module 'Start ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS' voor nadere toelichting op de beoordeling van kwaliteit van bewijs.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Welke eerstelijns en tweedelijns ziektemodulerende middelen hebben een klinisch relevant gunstig of ongunstig effect (vermindering of toename van het relatieve risico met 25% of meer) bij patiënten met secundair progressieve MS?

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel) • Langetermijn extensiestudies van geïnccludeerde RCTs
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met secundair progressieve MS en studies met gemengde populatie (zowel relapsing remitting- als secundair progressieve MS)
Interventie	<p>Eerstelijnsmiddelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon-b/peginterferon-b • glatirameeracetaat • teriflunomide • dimethylfumaraat <p>Tweedelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • fingolimod • natalizumab • ocrelizumab • cladribine • mitoxantron <p>Derdelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab

Controle	<ul style="list-style-type: none">• Vergelijking van de verschillende middelen ten opzichte van een drempelwaarde voor klinische relevantie (toename of afname van het relatieve risico et 25%). Bij een verwacht gunstig (c.q. vermindering van een risico wordt verwacht) correspondeert dit met een relatief risico van 0.75 en bij een verwacht ongunstig effect (c.q. toename van een risico wordt verwacht) met een relatief risico van 1.25.
----------	---

Type uitkomstmaten*	<p><u>1. Effectiviteit - klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • “Annual Relapse Rate” (kritieke uitkomstmaat) • proportie vrij van een relapse (kritieke uitkomstmaat) • toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) (kritieke uitkomstmaat) <p><u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies (inclusief cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies t.o.v. baseline) (kritieke uitkomstmaat) • aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies (kritieke uitkomstmaat) <p><u>3. No Evidence of Disease Activity (NEDA) (kritieke uitkomstmaat)</u></p> <p><u>4. Tolereerbaarheid en veiligheid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mortaliteit
Type setting	<ul style="list-style-type: none"> • ziekenhuis (2^e en 3^e lijn)
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • patiënten jonger dan 18 jaar • evaluatie van combinaties van geneesmiddelen • evaluatie van niet geregistreerde doseringen • studies met <10 deelnemers per studiearm • niet-Engelstalig
<p>* Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs: http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049.</p>	

In de Europese richtlijn werden de uitkomsten van de verschillende interferon-b-middelen, namelijk interferon-b-1a en interferon-b-1b niet separaat gerapporteerd (zie <http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>) maar als groep besproken. Door de Nederlandse werkgroep werd natalizumab geïnccludeerd. Deze studie werd in maart 2018 gepubliceerd, na het verschijnen van de Europese richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 706–710.

European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1491-7. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results.

Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.

Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová EK, Jeffery D, Miller A, Sellebjerg F, Cadavid D, Mikol D, Steiner D; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):405-415.

Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788–1795.

Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):777-788.

SPECTRIMS Study Group. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS. *Neurology*. 2001 Jun 12;56(11):1496-504.

Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij secundair progressieve MS

Uitgangsvraag

Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met secundair progressieve MS die onder behandeling zijn?

Aanbeveling

Voor behandelstrategie zie [relapsing remitting MS](#) (module '[Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij relapsing remitting MS](#)').

Overwegingen

Bij patiënten met secundair progressieve MS die een ziektemodulerend middel krijgen en inflammatoire ziekteactiviteit hebben, valt het te overwegen om te switchen naar een ander, meer effectief ziektemodulerend middel om verdere verslechtering te voorkomen. Het gaat om secundair progressieve MS patiënten, die klinisch relapses houden en/of ook ziekte activiteit tonen op de MRI hersenen en/of myelum in de vorm van nieuwe en/of groter worden T2 laesies en/of gadolinium aankleurende laesies hebben (Rae-Grant et al. 2018). De overwegingen met betrekking tot wel/niet switchen zijn vergelijkbaar als in relapsing remitting MS. Wel moet in acht genomen worden dat het effect van de anti-inflammatoire middelen op progressie beperkt is in de progressieve fase, zoals besproken in de module 'Start ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS'. De keuze van het ziektemodulerend middel hangt van patiënt karakteristieken en voorkeuren af. De verschillende mogelijkheden dienen met de patiënt goed besproken te worden inclusief voor-, nadelen en de potentiële bijwerkingen.

Bij patiënten zonder inflammatoire ziekte activiteit maar met langzame progressie: zie de module '[Langetermijn behandeling bij secundair progressieve MS](#)'.

Voor verdere overwegingen zie de module '[Relapsing remitting MS](#)'.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2018 Apr 24;90(17):777-788.

Behandelstrategie voor bijwerkingen en veiligheidsaspecten bij secundair progressieve MS

Uitgangsvraag

Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met secundair progressieve MS in het geding is?

Aanbeveling

Indien er sprake is van bijwerkingen waardoor de veiligheid van de behandeling in het geding is

Overweeg om het huidige middel (tijdelijk) te staken en/of te switchen naar een ander middel. Weeg hierbij de volgende factoren af:

- de mate van ziekteactiviteit
- de bijwerkingen
- comorbiditeit
- de wensen en voorkeuren van patiënt
- eventuele zwangerschapswens

Indien gekozen wordt voor switchen naar een ander middel

Maak op basis van de volgende factoren de keuze voor het specifieke ziektemodulerende middel:

- de mate van ziekteactiviteit
- de bijwerkingen
- comorbiditeit
- de wensen en voorkeuren van patiënt
- eventuele zwangerschapswens

Zie de module 'Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie' voor de specifieke bijwerkingen en adviezen per middel.

Overwegingen

Wanneer de veiligheid van de patiënt in het geding is bij de behandeling van secundair progressieve MS dan zal het desbetreffende ziektemodulerend middel aangepast of (tijdelijk) gestaakt moeten worden. Per bijwerking zal beoordeeld moeten worden, wat de optimale behandelstrategie is. Bij staken kan overwogen worden om te switchen naar een ander ziektemodulerend middel. Factoren die bij dit alles een rol spelen, zijn de mate van ziekteactiviteit, de ernst van de bijwerkingen, de voorkeuren van de patiënt, comorbiditeit en eventuele zwangerschapswens.

Voor verdere overwegingen zie de module 'Relapsing remitting MS'.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Langetermijn behandeling bij secundair progressieve MS

Uitgangsvraag

Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met secundair progressieve MS eruit te zien?

Aanbeveling

Zolang patiënten klinisch en radiologisch stabiel zijn op een ziektemodulerende middel en geen onacceptabele bijwerkingen hebben

Continueer het huidige middel.

Evalueer met patiënt jaarlijks of relapses zijn geweest. Indien niet dan kan met het huidige middel gecontinueerd worden.

Monitor patiënt met behulp van een MRI hersenen:

- In de eerste twee jaar na start behandeling:
 - Verricht 3-12 maanden na start behandeling een rebaseline MRI hersenen met contrast.
 - Verricht minimaal een keer per jaar een MRI hersenen waarvan de rebaseline MRI met contrast, alle vervolg monitoring MRI scans kunnen zonder contrast verricht worden.
- Na de eerste twee jaar na start behandeling:
 - De frequentie van MRI monitoring wordt bepaald door het gebruikte ziektemodulerende middel. Verricht echter minimaal elke 5 jaar een MRI hersenen.
 - MRI hersenen zonder contrast is in principe voldoende.

Indien patiënt in het afgelopen jaar een relapse heeft gehad

Zie relapsing remitting MS.

Indien nieuw ontstane klachten in het myelum gelokaliseerd worden

Overweeg tevens een MRI zonder contrast van het myelum.

Bij langzame ziekteprogressie gedurende 5 jaar zonder klinische en radiologische inflammatoire ziekteactiviteit

Overweeg te staken met het ziektemodulerende middel.

Monitor patiënt klinisch en radiologisch op ziekteactiviteit:

- Verricht een MRI hersenen bij staken behandeling na 6 en 18 maanden.
- Bij terugkeren van klinische en/of radiologische inflammatoire ziekteactiviteit: heroverweeg weer te starten met een ziektemodulerend middel.

Overwegingen

Het stoppen van ziektemodulerende middelen in MS is beperkt onderzocht, waarbij gerandomiseerde studies ontbreken. De NVN heeft dit vraagstuk ook geïncorporeerd in de top-12 kennislacunes in de neurologische praktijk binnen het Zorg Evaluatie Nederland programma (Commissie Zorgevaluatie Neurologie).

Het natuurlijk beloop van de ziekte is dat met het langer duren van de ziekte en met het stijgen van de leeftijd de inflammatoire ziekte activiteit zowel klinisch als radiologisch afneemt (Tremlette et al., 2008; Tortorella et al., 2005). Mensen met secundair progressieve MS zijn over het algemeen ouder en hebben langere tijd de ziekte. Aangezien de huidige ziektemodulerende middelen anti-inflammatoir werken en voornamelijk onderzocht zijn in patiënten tot 55 jaar met inflammatoire ziekte activiteit is het dus de vraag of het zinvol is om deze medicijnen te blijven gebruiken indien patiënten ouder zijn en langdurig geen inflammatoire ziekte activiteit hebben laten zien. Aan de andere kant is er de angst dat patiënten achteruit gaan door het stoppen van de ziektemodulerende therapie door het opnieuw optreden van een relapse.

In observationele studies krijgt meer dan 50% van patiënten die stoppen met ziektemodulerende therapie weer hernieuwde ziekteactiviteit (Kister et al., 2016), maar deze ziekteactiviteit was vergelijkbaar bij mensen die het middel continueerden. Wel hadden mensen die stopten meer achteruitgang in beperkingen, gemeten op de EDSS. Over het algemeen genomen werden succesvolle stoppers gekenmerkt door de afwezigheid van relapses en MRI laesies voorafgaande aan het stoppen, waarbij ook een hogere leeftijd geassocieerd was met minder kans op terugkerende ziekteactiviteit (Kister et al., 2016; Birnbaum et al., 2017; Bsteh et al., 2017). Hierbij zijn drempelwaarden van 45-60 jaar voorgesteld, waarbij Vaughn et al. in een recent review 60 jaar propageren (Vaughn et al., 2019).

In een observationele studie over stoppen met ziektemodulerende medicatie zijn 100 mensen met secundair progressieve MS gestopt met interferon- β of glatirameeracetaat (Bonenfant et al., 2017). De relapse rate bleef onveranderd. Ook was er geen duidelijke verandering in het optreden van progressie in de drie jaar voor en na stoppen van het middel.

Bij het stoppen met natalizumab en fingolimod is een sterke terugkeer van ziekte activiteit beschreven (Killestein et al., 2010; Hatcher et al., 2016).

In de Europese richtlijn wordt voor wat betreft secundair progressieve MS geen specifieke aanbeveling gedaan over stoppen van ziektemodulerende middelen in de secundair progressieve fase. De Amerikaanse richtlijn vermeldt dat de kans op een exacerbatie bij secundair progressieve MS patiënten ingeschat moet worden bij de overweging van wel of niet continueren van het ziektemodulerende middel op grond van de leeftijd van de patiënt, ziekteduur, relapse historie, en eerdere MRI ziekteactiviteit (Rae-Grant et al., 2018). Stoppen van ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS patiënten kan geadviseerd worden indien de patiënten geen relapses en MRI-activiteit hebben en niet meer mobiel zijn (EDSS 7 of hoger) voor tenminste 2 jaar. Anderzijds zijn er geen klinische trials geweest die de effecten bij niet mobiele secundair progressieve MS patiënten hebben beoordeeld met betrekking tot andere klinische domeinen zoals visus, cognitie en armfunctie.

De werkgroep is van mening dat bij een langzame ziekteprogressie zonder klinische en radiologische inflammatoire ziekteactiviteit het te overwegen valt om het ziektemodulerend middel te staken. Factoren die

in afweging meegenomen moeten worden zijn: leeftijd van de patiënt, ziekte duur, tijd van afwezigheid van inflammatoire ziekteactiviteit, mate van invaliditeit (EDSS), mate van inflammatoire ziekteactiviteit voor start ziektemodulerend middel, soort ziektemodulerend middel en wens patiënt. Als er gekozen wordt om te stoppen met een ziektemodulerende middel is het advies om een klinische en radiologische follow-up te laten plaatsvinden na 6 en 18 maanden. Bij terugkeer van inflammatoire ziekte activiteit kan overwogen worden om het ziektemodulerend middel te herstarten.

Voor verdere overwegingen over wel/niet stoppen van ziektemodulerende middel wordt verwezen naar de module 'Langetermijn behandeling bij relapsing remitting MS'.

Onderbouwing

Achtergrond

Veel patiënten met relapsing remitting MS gaan uiteindelijk over in de secundair progressieve fase. In deze fase is er sprake van een geleidelijke achteruitgang, welke grotendeels losstaat van inflammatoire ziekteactiviteit. Of een gestarte ziektemodulerend therapie voortgezet dient te worden bij secundair progressieve MS is niet onderzocht middels gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroep leden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Birnbaum G. Stopping Disease-Modifying Therapy in Nonrelapsing Multiple Sclerosis: Experience from a Clinical Practice. *Int J MS Care.* 2017;19(1):11-14. doi:10.7224/1537-2073.2015-032
- Bonenfant J, Bajoux E, Deburghgraeve V, Le Page E, Edan G, Kerbrat A. Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis? *Eur J Neurol.* 2017 Feb;24(2):237-244.
- Bsteh G, Feige J, Ehling R, et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis – Clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler J.* 2017;23(9):1241-1248. doi:10.1177/1352458516675751
- Commissie Zorgevaluatie Neurologie (ZEN). NVN - Nederlandse Vereniging voor Neurologie: Kennisagenda Neurologie. <https://www.neurologie.nl/publiek/beroepsinformatie/zorgevaluatie-neurologie/kennisagenda-neurologie>. Accessed January 17, 2019.
- Hatcher SE, Waubant E, Graves JS. Rebound Syndrome in Multiple Sclerosis After Fingolimod Cessation-Reply. *JAMA Neurol.* 2016 Nov 1;73(11):1376.
- Killestein J, Vennegoor A, Strijbis EM, Seewann A, van Oosten BW, Uitdehaag BM, Polman CH. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol.* 2010 Sep;68(3):392-5.
- Kister I, Spelman T, Alroughani R, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a

propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1133-1137. doi:10.1136/jnnp-2016-313760

Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):777-788.

Tortorella C, Bellacosa A, Paolicelli D, Fuiani A, Di Monte E, Simone IL, Giaquinto P, Livrea P, Trojano M. Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2005 Dec 15;239(1):95-9.

Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V; UBCMS Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1368-74.

Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. April 2019. doi:10.1038/s41582-019-0183-3

Behandeling van patiënten met primair progressieve MS

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Start ziektemodulerende middelen bij primair progressieve MS
- Ziektemodulerende middelen bij primair progressieve MS en behandelindicatie
- Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij primair progressieve MS
- Behandelstrategie voor bijwerkingen en veiligheidsaspecten bij primair progressieve MS
- Langetermijn behandeling bij primair progressieve MS

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Start ziektemodulerende middelen bij primair progressieve MS

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten met primair progressieve MS is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?

Aanbeveling

Overweeg behandeling met een ziektemodulerend middel bij patiënten met primair progressieve MS als er sprake is van:

- invaliditeitsprogressie in de loop van de afgelopen jaren, en
- relatief jonge leeftijd, en
- relatief korte ziekteduur, en
- relatief lage EDSS, en
- radiologische ziekteactiviteit op MRI.

Weeg het beperkte effect op de progressie af tegen de veiligheid en verdraagbaarheid.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Gezamenlijke besluitvorming is hier aangewezen. Goed geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk verschillen in hun afweging van potentiële voordelen en nadelen van wel of niet behandelen.

Professioneel perspectief

Alleen met betrekking tot interferon-b-1b was een extensiestudie beschikbaar (Tur et al., 2011). In deze studie konden primair progressieve MS patiënten met de leeftijd variërend van 39 tot 71 jaar die de trial hadden voltooid ervoor kiezen om in de komende vijf jaar geen behandeling te ondergaan. Er was geen significant verschil tussen patiënten die vroeg en patiënten die later startten wat betreft verslechtering van invaliditeit, cognitief functioneren [gemeten met de Paced Auditory Serial Addition Test] of in de mate van verandering van T2 laesie volume. De auteurs rapporteerden een gunstig effect van vroege behandeling op de verandering van het hersenparenchym.

Lorscheider, J., et al. (2018) concludeerden op basis van gegevens in een grote, internationale, observationele database waarbij voor deze studie gebruik werd gemaakt van propensity score matching om primair progressieve MS subpopulaties (leeftijd variërend van 35 tot 63 jaar) te selecteren met vergelijkbare baseline karakteristieken dat: *'(...) our study shows that anti-inflammatory drugs currently used off-label in patients with PPMS in real-world practice did not reduce the rate of disability accumulation. However, ocrelizumab has recently been shown to reduce accumulation of disability in PPMS, at least to a modest degree and over the short-to medium-term'*.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De kwaliteit van bewijs is voor de meeste uitkomstmaten wat betreft tolereerbaarheid en veiligheid (zeer) laag. Dit geldt in wat mindere mate voor de met effectiviteit samenhangende uitkomstmaten. Dit impliceert dat de netto-baten (effectiviteit versus bijwerkingen) van de besproken middelen onzeker zijn.

In een placebogecontroleerde studie met rituximab, wat een vergelijkbaar werkingsmechanisme heeft als ocrelizumab, was geen effect gevonden op progressie bij primair progressieve MS (Hawker et al., 2009). Wel was in een subgroep analyse een significant effect gevonden op het optreden van progressie bij patiënten met gadolinium aankleurende laesies en bij patiënten jonger dan 51 jaar. Deze studie heeft als basis gediend voor het ontwerp van de ocrelizumab studie. Hierin was de gemiddelde leeftijd 45 jaar, was de maximaal toegestane EDSS 6.5, was de mediane tijd vanaf diagnose 1.6 jaar, was de maximale ziekteduur 15 jaar en had 28% gadolinium aankleurende laesies op de baseline MRI scan.

Gezien bovenstaande wordt wat de indicatiestelling betreft geadviseerd met de volgende patiëntkenmerken rekening te houden: relatief jonge leeftijd, vroeg ziektestadium, beperkte mate van invaliditeit, aanwezigheid van ziekteactiviteit op de MRI.

Kosten en middelen

Er zijn de werkgroep geen Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies bekend waarin starten met een ziektemodulerend middel versus placebo/geen behandeling werd onderzocht.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Behandeling met ziektemodulerende therapie is gangbaar. De werkgroep verwacht dan ook geen problemen met de toepasbaarheid van de aanbevelingen.

Rationale

De werkgroep heeft aan het gegeven dat ziektemodulerende therapie gunstige effecten kan hebben c.q. progressie van invaliditeit kan vertragen meer gewicht toegekend dan aan het optreden van bijwerkingen. De 'conditionele' aanbeveling, uitgedrukt in het woord 'overwegen', geeft aan dat rekening moet worden gehouden met waarschijnlijke variatie in waarden en voorkeuren van patiënten in het afwegen van gunstige en ongunstige effecten, evenals met andere patiënt gebonden factoren (o.m. leeftijd, ziekteduur).

Onderbouwing

Achtergrond

Primair progressieve MS is een vorm van MS die het minst vaak voorkomt: bij circa 10 tot 20 procent (Antel et al., 2012; Compston & McAlpine, 2005) van de mensen met MS. Bij primair progressieve MS is over het algemeen met name klinisch het ruggenmerg aangedaan en treedt vanaf het begin achteruitgang op in het neurologische functioneren zonder dat het voorafgegaan is door een relapse. Met name de mobiliteit wordt beperkt door deze vorm van MS.

Definities:

Voor de definities 'progressieve MS' en bevestigde ziekteprogressie zie Definities en begrippen (bij de aanverwante producten).

Conclusies

Review 1: interferon- β versus placebo

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met primair progressieve MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit (vastgesteld op basis van EDSS), bevestigd na 3 en 6 maanden bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor toenemende invaliditeit (bevestigd na 3 maanden) een vermindering van het relatieve risico zien met 3% (RR 0.97; 95% BI: 0.62-1.52) en een risicoverschil van 13 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 160 minder tot 219 meer) en voor toenemende invaliditeit (bevestigd na 6 maanden) een vermindering van het relatieve risico met 31% (RR 0.69; 95% BI: 0.32- 1.48) en een risicoverschil van 101 patiënten per 1000 minder met toenemende invaliditeit (95% BI: 221 minder tot 156 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Montalban et al., 2004; Leary et al., 2003</i></p>
--	---

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met primair progressieve MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 104 weken geen verschil zien in mortaliteit (RR 1.03; 95% BI: 0.95-1.11); risicoverschil: 1 overleden patiënt meer per 1000 (95% BI: 1 minder tot 3 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Montalban et al., 2004</i></p>
--	---

Review 2: Glatirameeracetaat versus placebo?

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met primair progressieve MS</p> <p><i>Invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 13% (RR 0.87; 95% BI: 0.75-1.02) en een risicoverschil van 59 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 113 minder tot 9 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Wolinsky et al., 2007</i></p>
--	---

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid glatirameeracetaat bij patiënten met primair progressieve MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR 1.02; 95% BI: 1.00-1.03) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Wolinsky et al., 2007</i></p>
--	---

Review 5: Fingolimod versus placebo?

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met primair progressieve MS</p> <p><i>Invaliditeit uitgedrukt als samengestelde (EDSS + T25FWT + 9-HPT) en als afzonderlijke uitkomstmaat (EDSS) bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor de samengestelde uitkomstmaat geen verschil zien (RR 0.99; 95% BI: 0.91-1.09) en voor de EDSS een vermindering van het relatieve risico met 7% (RR: 0.93; 95% BI: 0.80-1.08) en een risicoverschil van 34 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 99 minder tot 39 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Lublin et al., 2016</i></p>
--	---

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod bij patiënten met primair progressieve MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR 1.00; 95% BI: 0.99-1.01) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Lublin et al., 2016</i></p>
--	---

Review 8: ocrelizumab versus placebo?

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit ocrelizumab bij patiënten met primair progressieve MS</p> <p><i>(Tijd tot) toenemende invaliditeit (EDSS), voor zover bevestigd na 12 en 24 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 120 weken vermindering van het risico zien op toenemende invaliditeit voor zover bevestigd na 12 en 24 weken (HR[hazard ratio]: 0.76, 95% BI: 0.59–0.98; HR: 0.65; 95% BI: 0.58–0.97) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Montalban et al., 2017</i></p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit ocrelizumab bij patiënten met primair progressieve MS</p> <p><i>Volume hersenlaesies bij een follow-up duur van 120 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 120 weken vermindering van het risico zien op verandering van het volume van hersenlaesies (HR[hazard ratio]: 0.90, 95% BI: 0.88–0.92) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Montalban et al., 2017</i></p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid ocrelizumab bij patiënten met primair progressieve MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 120 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 120 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR: 1.00, 95% BI: 0.98–1.01) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Montalban et al., 2017</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Drie van de vijf trials waren multicenter trials. Alle trials werden door de industrie gesponsord. De geneesmiddelen interferon- β -1a/interferon- β -1b, glatirameeracetaat, fingolimod en ocrelizumab werden vergeleken met een placebo.

Studiepopulaties

De studiegrootte varieerde van 50 tot 970 patiënten (gemiddeld: 553). Het percentage vrouwen varieerde van 36% tot 51%. De studiedeelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 47 jaar. De initiële EDSS-score

bij start van het onderzoek varieerde van 4.7 tot 5.2. De gemiddelde follow-up duur van de studies varieerde van 104 tot 156 weken. De inclusie- en exclusiecriteria die voor de trials werden gehanteerd zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1. Inclusiecriteria gebruikt in 5 RCTs

	Inclusie- en exclusiecriteria
Leary et al., 2003	<p>Inclusion criteria: 1) PPMS of at least 2 years' duration, 2) aged 18 to 60 years, and 3) Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 2.0 to 7.0 inclusive.</p> <p>Exclusion criteria: 1) interferon, immunosuppressant, or chronic steroid therapy within the previous 3 months, 2) pregnancy or lactation-3) seizure within the previous 3 months, and 4) a history of severe depression.</p>

Montalban et al., 2004

Inclusion criteria:

- (1) age from 18 to 65 years;
- (2) MS according to Schumacher criteria for at least 1 year;
- (3) PPMS or transitional MS; in the case of PPMS, the diagnosis should be made using the Schumacher criteria with a clinical course showing slow or stepped up progression with signs and symptoms lasting at least 12 months;
- (4) EDSS score of between 3.0 and 7.0; (5) transitional MS was defined as those patients with a progressive course and a single relapse before or during progression (6) use of an adequate contraceptive method.

Exclusion criteria:

- (1) other forms of MS;
- (2) any other disease more likely to be the cause of the patient signs and symptoms not adequately excluded by means of spinal cord MR and other ancillary tests when deemed necessary;
- (3) any other disabling or medically unstable condition which might interfere with clinical or MR evaluation and study compliance or data interpretation;
- (4) pregnancy or nursing;
- (5) previous treatment with immunosuppressive/immunomodulatory drugs;
- (6) intolerance to paracetamol and to non-steroidal anti-inflammatory agents;
- (7) abuse of alcohol or other substances within 90 days prior to the examination visit;
- (8) history of attempted suicide or current suicidal ideation.

Nota bene: in deze studie bestond de patiëntenpopulatie voor 33% uit patiënten met 'transitional' MS. Volgens de auteurs (in een mondelinge toelichting tijdens een ECTRIMS-meeting) bleven de resultaten statistisch significant wanneer alleen patiënten met primair progressieve MS werden geanalyseerd. Om deze reden en omdat de Europese werkgroep deze studie besloot te includeren, wordt de studie hier meegenomen.

<p>Wolinsky et al., 2009</p> <p>PROMiSe trial</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <p>(1) Patients were between 30 and 65 years of age with an entry EDSS score of 3.0 to 6.5 inclusive.</p> <p>(2) The diagnosis of PPMS was confirmed by the principal investigator at each study site, and those with a history of any relapses were specifically excluded.</p> <p>(3) All patients were required to have progressive neurological symptoms including evidence of myelopathy for at least 6 months before the screening visit, with objective evidence of pyramidal damage on neurological examination, including a Functional System (FS) score for the pyramidal system of 2 or greater.</p> <p>(4) All patients were to have evidence of multilevel (disseminated) central nervous system disease based on objective evidence from neurological examination alone or supplemented by findings on MRI or visual- or auditory-evoked responses.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>(1) if they had lymphopenia level less than 3,000 cells/ml;</p> <p>(2) had used an interferon-β drug, immunosuppressant, immunomodulating agent, corticosteroid, or investigational drug within 3 months of study entry;</p> <p>(3) had any other known life-threatening, clinically significant, or uncontrolled illness;</p> <p>(4) were allergic to gadolinium or had any condition that would preclude MRI; or</p> <p>(5) if they were pregnant or lactating.</p> <p>Cervical spondylitic myelopathy must have been excluded by evidence of previous cervical imaging, preferably cervical MRI. Major competing causes of progressive neurological disease, such as thyroid dysfunction, amyotrophic lateral sclerosis, alterations of vitamin B12 metabolism, neurosyphilis, human T-cell lymphoma virus-1 seropositivity, and Lyme disease were excluded as appropriate for each patient.</p>
---	--

<p>Montalban et al., 2017</p> <p>ORATORIO trial</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <p>(1) an age of 18 to 55 years, (2) a diagnosis of primary progressive multiple sclerosis (according to the 2005 revised McDonald criteria), (3) a score on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) of 3.0 to 6.5 at screening (range, 0 to 10.0, with higher scores indicating greater disability), (4) a score on the pyramidal functions component of the Functional Systems Scale of at least 2 (range, 0 to 6, with higher scores indicating greater disability), (5) a duration of multiple sclerosis symptoms of less than 15 years in patients with an EDSS score of more than 5.0 at screening or less than 10 years in patients with an EDSS score of 5.0 or less at screening, and a documented history or the presence at screening of an elevated IgG index or at least one IgG oligoclonal band detected in the cerebrospinal fluid.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>(1) a history of relapsing–remitting, secondary progressive, or progressive relapsing multiple sclerosis; (2) contraindications to magnetic resonance imaging (MRI); (3) contraindications to or unacceptable side effects from oral or intravenous glucocorticoids; (4) previous treatment with B-cell–targeted therapies and other immunosuppressive medications, as defined in the protocol.</p>
<p>Lublin et al., 2016</p> <p>INFORMS trial</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <p>(1) age 25–65 years with a clinical diagnosis of primary progressive multiple sclerosis according to the 2005 revised McDonald criteria; (2) Patients had to have 1 year or more of disease progression plus two of the following criteria: positive brain MRI; positive spinal cord MRI; or positive cerebrospinal fluid (CSF).</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>(1) History of relapses/attacks; (2) Progressive neurological disorder other than PPMS; (3) Pure cerebellar syndrome or pure visual progressive syndrome or pure cognitive progressive syndrome; (4) Presence of spinal cord compression at screening MRI; (5) Relevant history of vitamin B12 deficit; (6) Evidence of syphilis or borreliosis at Screening</p>

Interventies

Deze zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Interventies

	Interventie			Controle
Eerste auteur, jaar van publicatie (follow-up duur)	Geneesmiddel	Toedieningsweg	Dosering	
Leary et al., 2003 (104 wk)	Interferon-b-1a	intramusculair	30 µg 1x/week	placebo
Montalban et al., 2004 (104 wk)	Interferon-b-1b	subcutaan	8 MIU om de dag	placebo
Wolinsky et al., 2009 (156 wk)	Glatirameeracetaat	subcutaan	20 mg/dag	placebo
Montalban et al., 2017 (120 wk)	Ocrelizumab	intraveneus	600mg iedere 6 maanden	placebo
Lublin et al., 2016 (156 wk)	Fingolimod	oraal	0.5 mg/dag	placebo

Leeswijzer:

Hieronder worden de resultaten van de tien systematische reviews gepresenteerd. Op het einde van iedere review staan de conclusies.

Review 1: interferon-β versus placebo

Klinische effectiviteit

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Toenemende invaliditeit werd in de verschillende studies gedefinieerd als ≥ 1.0 en ≥ 0.5 punten toename op de EDSS-score gedurende zes maanden indien de score bij de start van de studie ≤ 5.0 respectievelijk ≥ 5.5 was.

In twee studies (Montalban et al., 2004; Leary et al., 2003) werd gerapporteerd over progressie van invaliditeit, voor zover bevestigd na drie maanden. Tussen interferon-β en placebo werd geen verschil waargenomen (RR 0.97; 95% BI: 0.62-1.52). In absolute termen is er een risicoverschil van: 13 patiënten per 1000 minder (95% BI: 160 minder tot 219 meer) met toenemende invaliditeit wanneer interferon-β werd gebruikt.

Voor de forest plot, zie bijlage 6 van de Europese richtlijn.

In één studie (Leary et al., 2003) werd gerapporteerd over progressie van invaliditeit, voor zover bevestigd na zes maanden. Patiënten in de interferon-β-groep rapporteerden minder progressie dan patiënten die een placebo kregen (RR 0.69; 95% BI: 0.32- 1.48). In absolute termen is er een risicoverschil van: 101 patiënten per 1000 minder (95% BI: 221 minder tot 156 meer) met toenemende invaliditeit wanneer interferon-β werd gebruikt.

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen. Er werd alleen gerapporteerd over MRI-uitkomsten wanneer er sprake was van een significante klinische uitkomst (zie ocrelizumab).

Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Een RCT (Montalban et al., 2004) met een follow-up van 104 weken rapporteerde over mortaliteit. Er was wat dit betreft nauwelijks verschil tussen interferon- β en placebo (RR 1.03; 95% BI: 0.95-1.11). In absolute termen is er een risicoverschil van: 1 patiënt per 1000 meer (95% BI: 1 minder tot 3 meer) die overleed wanneer interferon- β werd gebruikt.

Kwaliteit van bewijs

Invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS), voor zover bevestigd na 3 en 6 maanden

De kwaliteit van bewijs van de uitkomsten is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd, met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (< 300 'events') en met één niveau vanwege risico op vertekening van de uitkomsten vanwege risico op detectiebias, onduidelijkheid over blinding van de toewijzing en selectieve uitkomstrapportage.

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (< 300 'events').

Review 2: Glatirameeracetaat versus placebo?

Klinische effectiviteit

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Een RCT (Wolinsky et al., 2007) rapporteerde over progressie van invaliditeit. Bij patiënten die glatirameeracetaat kregen was van minder progressie van invaliditeit sprake dan bij patiënten die een placebo kregen (RR 0.87; 95% BI: 0.75-1.02). In absolute termen is er een risicoverschil van: 59 patiënten per 1000 minder (95% BI: 113 minder tot 9 meer) met toenemende invaliditeit wanneer glatirameeracetaat werd gebruikt..

Toenemende invaliditeit was gedefinieerd als: ≥ 1 punt gedurende 3 maanden bij patiënten met een EDSS score bij aanvang van de studie van ≤ 5.0 of van ≥ 0.5 punt bij patiënten met een EDSS score bij aanvang van de studie van 5.5 of meer; toename van minimaal 20% in 25F-TWT ten opzichte van de waarde bij aanvang van de studie; toename van minimaal 20% om 9-HPT te voltooien ten opzichte van de waarde bij aanvang van de studie.

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en gadolinium aankleurende laesies

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Een RCT (Wolinsky et al., 2007) rapporteerde over mortaliteit. Bij patiënten die glatirameeracetaat kregen

was de mortaliteit vergelijkbaar met die van patiënten die een placebo kregen (RR 1.02; 95% BI: 1.00-1.03). In absolute termen is er een risicoverschil van: 0 patiënten per 1000 (95% BI: 0 tot 1 meer) voor mortaliteit wanneer glatirameeracetaat werd gebruikt.

Kwaliteit van bewijs

Invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat betreffende invaliditeit is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstig risico op bias vanwege mogelijke selectiebias en mogelijk selectieve uitkomstrapportage.

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd; met één niveau voor ernstig risico op vertekening van de uitkomst vanwege mogelijke selectiebias en mogelijk selectieve uitkomstrapportage en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 'events').

Review 3: teriflunomide versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 4: dimethylfumaraat versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 5: Fingolimod versus placebo?

Klinische effectiviteit

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Een RCT (Lublin et al., 2016) rapporteerde over progressie van invaliditeit, voor zover bevestigd na 3 maanden. Voor het bepalen van de progressie werd naast de EDSS een samengestelde uitkomstmaat gehanteerd. Deze laatste bestond uit: de EDSS, de Timed 25-Foot Walk Test en 9-Hole Peg Test. Patiënten die fingolimod kregen lieten voor de samengestelde uitkomstmaat niet minder progressie zien dan patiënten die een placebo gebruikten (RR 0.99; 95% BI: 0.91-1.09). Voor zover het progressie van invaliditeit op basis van de EDSS alleen betreft, lieten patiënten die fingolimod kregen niet of nauwelijks minder progressie zien dan patiënten die een placebo gebruikten (RR 0.93; 95% BI: 0.80-1.08). In absolute termen is er een risicoverschil van: 34 patiënten per 1000 minder (95% BI: 99 minder tot 39 meer) met toenemende invaliditeit wanneer fingolimod werd gebruikt.

Lublin et al. (2016) hanteerden de volgende criteria voor toenemende invaliditeit: ≥ 1 punt gedurende 3 maanden bij patiënten met een EDSS score bij aanvang van de studie van ≤ 5.0 of van ≥ 0.5 punt bij patiënten met een EDSS score bij aanvang van de studie van 5.5 of meer; toename van minimaal 20% in T25FWT ten opzichte van de waarde bij aanvang van de studie; toename van minimaal 20% om 9-HPT te voltooien ten opzichte van de waarde bij aanvang van de studie.

Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Een RCT (Lublin et al., 2016) rapporteerde over mortaliteit, kanker en infecties. Patiënten die fingolimod kregen hadden geen groter risico op sterfte dan patiënten die een placebo kregen (RR 1.00; 95% BI: 0.99-1.01). In absolute termen is er een risicoverschil van: 0 patiënten per 1000 (95% BI: 0 tot 0) voor mortaliteit wanneer fingolimod werd gebruikt.

Kwaliteit van bewijs

Invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) + Timed 25-Foot Walk Test (T25FWT) + 9-Hole Peg Test (9-HPT) [samengestelde uitkomstmaat] en als EDSS

De kwaliteit van bewijs voor zowel de samengestelde (EDSS + T25FWT + 9-HPT) als de afzonderlijke uitkomstmaat (EDSS) betreffende invaliditeit is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstig risico op vertekening van de uitkomsten vanwege het grote percentage uitvallers (39%).

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd; met één niveau voor ernstig risico op vertekening van de uitkomst vanwege het grote percentage uitvallers (39%) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 'events').

Review 6: natalizumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 7: alemtuzumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 8: ocrelizumab versus placebo?

Klinische effectiviteit

Verslechterde, stabiele of verbeterde invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Een RCT (Montalban et al., 2017) rapporteerde over *tijd tot verslechterde invaliditeit* na 120 weken follow-up, voor zover bevestigd na 12 en 24 weken. Voor het bepalen van de progressie werd de EDSS gehanteerd. Verslechtering van invaliditeit werd gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal 1 punt in een tijdsbestek van 12 weken indien bij aanvang van de studie een EDSS van 5.5 of minder werd vastgesteld, of minimaal 0.5 punt in een tijdsbestek van 12 weken indien bij aanvang van de studie een EDSS van meer dan 5.5 werd vastgesteld. Ocrelizumab verminderde het risico op verslechtering, na 12 en na 24 weken (HR: 0.76, 95% BI: 0.59–0.98; HR: 0.65; 95% BI: 0.58–0.97).

Effectiviteit-niet klinisch

Geen relevante data.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Een RCT (Montalban et al., 2017) rapporteerde over mortaliteit. Patiënten die ocrelizumab kregen hadden geen groter risico op mortaliteit dan patiënten die een placebo kregen (RR 1.00; 95% BI: 0.98-1.01). In

absolute termen is er een risicoverschil van: 0 patiënten per 1000 (95% BI: 0 tot 0) voor mortaliteit wanneer ocrelizumab werd gebruikt.

Kwaliteit van bewijs

Invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

De kwaliteit van bewijs voor tijd tot verslechtering van invaliditeit is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd; met één niveau voor ernstige risk of bias (veel uitvallers en verschil in percentage uitvallers: 34% en 21% in placebo- respectievelijk interventiegroep) en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid: het betrouwbaarheidsinterval bevat zowel aanzienlijke baten van ocrelizumab als een verwaarloosbaar effect.^[1] De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval voor de hazard ratio is 0.59, hetgeen een relevante reductie van het risico is; de bovengrens is 0.98, hetgeen een verwaarloosbaar effect is.

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 'events') en met één niveau voor risk of bias: zie hiervoor.

Review 9: cladribine versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 10: mitoxantron versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

[1] De Europese werkgroep waardeerde niet af voor risk of bias. Zie voor afwaarderen hiervoor ook: Filippini G. in BMJ Evidence-Based Medicine. <http://dx.doi.org/10.1136/ebmed-2017-110721>. Filippini schrijft: "*In this primary analysis performed by the sponsor, patients who had initial onset of disability progression then withdrew from the study, with no confirmatory EDSS assessments, were considered as having progressed (i.e. imputed events). However, the placebo group had higher rate of patient withdrawal compared with ocrelizumab group (34% and 21%, respectively) and this analysis with imputed events may have introduced bias in favor of ocrelizumab group. The treatment effect decreased when censoring was applied at withdrawal to these patients (OR 0.86 (95%CI 0.62 to 1.19))*".

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep acht systematische literatuuranalyses verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Wat zijn bij patiënten met primair progressieve MS, de netto-baten ten opzichte van placebo van een behandeling met:

Eerstelijns middelen

- Interferon- β /peginterferon- β
- glatirameeracetaat
- teriflunomide

- dimethyl fumaraat

Tweedelijns middelen

- fingolimod
- natalizumab
- ocrelizumab
- cladribine
- mitoxantron

Derdelijns middelen

- alemtuzumab

Bron voor de literatuuranalyse was de Europese richtlijntekst met bijbehorende bijlagen. De opstellers van de Europese richtlijn zochten daartoe in de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane voor de bovenstaande PICO-vraagstellingen.

De zoekverantwoording is weergegeven in appendix 2 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

De Nederlandse richtlijnwerkgroep verrichtte eind april 2018 een literatuursearch in de 'Cochrane Database of Systematic Reviews', Medline en Embase naar systematische reviews waarin mogelijk recentere studies werden geïnccludeerd en/of studies over cladribine werden geïnccludeerd. Ter informatie: in de Europese richtlijn werd cladribine niet meegenomen, de Nederlandse werkgroep achtte informatie over de werkzaamheid en veiligheid van cladribine wenselijk.

Er werd geen systematische review gevonden die aan de inclusiecriteria voldeed.^[1]

Nota bene: in de Europese richtlijn werd tevens één extensie studie geïnccludeerd over interferon-b-1b (Tur et al., 2011). Deze wordt – in navolging van de Europese richtlijn – kort besproken onder het kopje professioneel perspectief. Deze extensiestudie rapporteert onderzoeksresultaten over de vraag of de uitkomsten tussen vroeg en later behandelen verschillen.

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel)
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met primair progressieve MS

Interventie	<p>Eerstelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon b/peginterferon-β • glatirameeracetaat • teriflunomide • dimethyl fumaraat <p>Tweedelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • fingolimod • natalizumab • alemtuzumab • ocrelizumab • cladribine • mitoxantron
Controle	<ul style="list-style-type: none"> • placebo
Type uitkomstmaten*	<p><u>1. Effectiviteit - klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) • EDSS + 25 foot timed walk test + 9-Hole Peg Test (9-HPT) als gecombineerde uitkomstmaat <p><u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies (inclusief cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies) <p>aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies</p> <p><u>3. Tolereerbaarheid en veiligheid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mortaliteit
Type setting	<ul style="list-style-type: none"> • ziekenhuis (2^e en 3^e lijn)

Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • patiënten jonger dan 18 jaar • evaluatie van combinaties van geneesmiddelen • evaluatie van niet geregistreerde doseringen • studies met <10 deelnemers per studiearm • niet-Engelstalig
<p>* Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs: http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049.</p>	

Vijf RCTs (Leary et al., 2003; Montalban et al., 2004; Wolinsky et al., 2009; Montalban et al., 2017; Lublin et al., 2016) werden meegenomen in de literatuuranalyse. In appendix 3 van de Europese richtlijn staan de redenen van exclusie van andere studies vermeld.

[1] Er werd één internationale cohortstudie gevonden waarin een groot aantal patiënten werd geïnccludeerd en waarin met behulp van propensity scores een RCT werd geëmulleerd. Zie professioneel perspectief.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? Acta Neuropathol. 2012 May;123(5):627-38.
- Compston A, D MacAlpine. McAlpine's multiple sclerosis. London, 2006
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol. 2009 Oct;66(4):460-71
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology 2006; 67: 1242–1249.
- Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. Neurology 2003; 60: 44–51.
- Lorscheider J, Kuhle J, Izquierdo G, Lugaresi A, Havrdova E, Horakova D, Hupperts R, Duquette P, Girard M, Prat A, Grand'Maison F, Grammond P, Sola P, Ferraro D, Trojano M, Ramo-Tello C, Lechner-Scott J, Pucci E, Solaro C, Slee M, Van Pesch V, Sanchez Menoyo JL, van der Walt A, Butzkueven H, Kappos L, Kalincik T; MSBase Study Group. Anti-inflammatory disease-modifying treatment and disability progression in primary progressive multiple sclerosis: a cohort study. Eur J Neurol.

2018 Oct 9. doi: 10.1111/ene.13824.

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.

Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1075–1084.

Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977–986.

Montalban X. Overview of European pilot study of interferon b-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(3 suppl): S62–S64.

Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–220.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.

Tur C, Montalban X, Tintore M, et al. Interferon beta-1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Arch Neurol* 2011; 68: 1421–1427.

Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61: 14–24.

Ziektemodulerende middelen bij primair progressieve MS en behandelindicatie

Uitgangsvraag

Met welke ziektemodulerende middelen kan worden gestart bij patiënten met primair progressieve MS met een indicatie voor behandeling?

Aanbeveling

Bespreek met patiënten met primair progressieve MS en een indicatie voor behandeling (zie de module 'Start ziektemodulerende middelen bij primair progressieve MS') om te starten met ocrelizumab.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Bij de behandeling van primair progressieve MS is er voor de patiënt die ambulant is geen keuze om te kiezen tussen verschillende ziektemodulerende middelen. Ocrelizumab behandeling is momenteel het enige ziektemodulerende middel voor de behandeling van primair progressieve MS die ziekte progressie kan veranderen.

Professioneel perspectief

Zowel fingolimod als ocrelizumab gaan mogelijk gepaard met een niet of nauwelijks verhoogd (0.5-1.5% meer dan placebogroepen) risico op neoplasmata (tabel 3). Tussen beide middelen lijkt er niet of nauwelijks verschil in risico te bestaan. Glatirameeracetaat en fingolimod geven beide een vergelijkbaar verhoogd risico op stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen (tabel 3).

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Op basis van de effecten op de kritieke uitkomstmaten toenemende invaliditeit en mortaliteit lijken volgens de werkgroep de netto-baten van ocrelizumab het grootst, terwijl fingolimod geen netto-baten heeft. Waakzaamheid wat betreft het risico op maligniteit in geval van ocrelizumab is wel geboden.

Geadviseerd wordt met inclusiecriteria van de ORATORIO trial rekening te houden: ziekteduur < 15 jaar, mate van invaliditeit (EDSS 3,0-6,5) en beeldvormende kenmerken die typerend zijn voor ontstekingsactiviteit (zoals gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe of groter wordende T2-laesies).

Kosten en middelen

Er zijn de werkgroep geen voor Nederland toepasbare kosteneffectiviteitsstudies bekend.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Ocrelizumab is het enige middel dat in Nederland is toegelaten voor behandeling van patiënten met primaire progressieve MS.

Rationale

Aan het gegeven dat ocrelizumab een beperkt effect heeft op progressie van invaliditeit is door de werkgroep meer gewicht toegekend dan aan het niet of nauwelijks verhoogde risico op maligniteiten en de lage tot matige kwaliteit van bewijs.^[1]

[1] De Europese werkgroep beoordeelde de kwaliteit van bewijs als redelijk ('moderate'). Filippini (2017) beoordeelde de kwaliteit van bewijs als laag (zie de module 'Start ziektemodulerende middelen bij primair progressieve MS', voetnoot 4).

Onderbouwing

Achtergrond

In de module 'Start ziektemodulerende middelen bij primair progressieve MS' zijn de effectiviteit en veiligheid van ziektemodulerende middelen in vergelijking met placebo bij primair progressieve MS besproken, voor zover daarover een RCT is gepubliceerd. In deze paragraaf wordt nagegaan of er, voor zover er een indicatie voor het starten met behandelen met een ziektemodulerend middel aanwezig is bij patiënten met primair progressieve MS, welke van de verschillende eerstelijns en tweedelijns ziektemodulerende middelen een klinisch relevant gunstig of ongunstig effect hebben.

Conclusies

<p>Redelijk tot laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Progressie van invaliditeit bij patiënten met primair progressieve MS</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab of glatirameeracetaat door patiënten met primair progressieve MS laat een verminderd risico op progressie van invaliditeit zien (HR[hazard ratio: 0.76 en 0.87) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect (glatirameeracetaat); het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect (ocrelizumab).</p> <p>Gebruik van interferon-β/peginterferon-β of fingolimod door patiënten met primair progressieve MS laat geen verminderd risico op progressie van invaliditeit zien (HR[hazard ratio: 0.97 en 0.99) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect (fingolimod); het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect (interferon-β/peginterferon-β).</p> <p><i>Bronnen: Montalban et al., 2017; Lublin et al., 2016; Wolinsky et al., 2007; Montalban et al., 2004; Leary et al., 2003</i></p>
---	--

Redelijk tot laag GRADE	<p><i>Mortaliteit bij patiënten met primair progressieve MS</i></p> <p>Gebruik van interferon-β, glatirameeracetaat, fingolimod of ocrelizumab door patiënten met primair progressieve MS laat voor mortaliteit geen verschil zien in vergelijking tot placebo.</p> <p><i>Bronnen: Montalban et al., 2017; Lublin et al., 2016; Wolinsky et al., 2007; Montalban et al., 2004; Leary et al., 2003</i></p>
--	--

Samenvatting literatuur

De klinische en niet-klinische effectiviteit en de tolereerbaarheid en veiligheid van de volgende eerstelijns en tweedelijns middelen worden hieronder beoordeeld wat betreft aan- of afwezigheid van een klinisch relevant effect (afname of toename van het relatieve risico van een effect met 25%): interferon-b-1a/1b, glatirameeracetaat (eerstelijns middelen), ocrelizumab en fingolimod (tweedelijns middelen).

Klinische effectiviteit

Progressie van invaliditeit uitgedrukt in EDSS

Zoals tabel 1 toont, laat ocrelizumab een klinisch relevant effect zien op de progressie van invaliditeit. De overige middelen (interferon-b/peginterferon- β , glatirameeracetaat en fingolimod) laten geen klinisch relevant effect zien.

Tabel 1. Progressie van invaliditeit*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Tweedelijns middelen met een vermindering van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Ocrelizumab (bevestigd na 24 weken)	Geen data over relatief risico (tijd tot verslechtering van invaliditeit: hazard ratio 0.76 (95% BI: 0.58-0.97)***	Laag
<i>Eerstelijns middelen met een vermindering van het relatieve risico met minder dan 25%</i>		
Interferon-b/peginterferon- β	Na 3 maanden: 0.97 (0.62; 1.52)	Laag
Glatirameeracetaat	0.87 (0.75; 1.02)	Redelijk
Fingolimod	0.99 (0.91; 1.09)	Redelijk

**In de meeste studies gedefinieerd als: ≥ 1.0 punt gedurende 3 maanden bij patiënten met een EDSS score bij aanvang van de studie van ≤ 5.0 of van ≥ 0.5 punt bij patiënten met een EDSS score bij aanvang van de studie van ≥ 5.5 ; een data voor teriflunomide, dimethylfumaraat, natalizumab, alemtuzumab, mitoxantron volgens de Europese richtlijntekst en bijbehorende bijlagen, en voor cladribine.*

***gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.*

**** strikt genomen is 0.76 niet klinisch relevant omdat als drempelwaarde 0.75 wordt gehanteerd. Het verschil lijkt ons -mede vanwege afrondingseffecten- te gering om 0.76 als niet klinisch relevant te beschouwen.*

Bron: de module 'Start ziektemodulerende middelen bij primair progressieve MS'.

Effectiviteit niet-klinisch

Er werden geen MRI-uitkomsten gerapporteerd die onderling vergelijkbaar waren.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Er werden geen uitkomsten gerapporteerd.

Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Geen van de ziektemodulerende middelen (interferon- β , glatirameeracetaat, fingolimod en ocrelizumab) laat een klinisch relevant effect zien op mortaliteit (tabel 2).

Tabel 2. Mortaliteit*

Ziektemodulerend middel	Mortaliteit (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) geneesmiddel ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een een toename van het relatieve risico met minder dan 25%</i>		
Interferon-b/peginterferon- β	1.02 (0.95; 1.09)	redelijk
Glatirameeracetaat	1.02 (1.00; 1.03)	laag
<i>Tweedelijns middelen die geen of minder dan 25% toename van het relatieve risico laten zien</i>		
Fingolimod	1.00 (0.99; 1.01)	laag
Ocrelizumab	1.00 (0.98; 1.01)	laag

* *geen data voor teriflunomide, dimethylfumaraat, natalizumab, alemtuzumab, mitoxantron volgens de Europese richtlijntekst en bijbehorende bijlagen, en voor cladribine.*

** *gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect. Bron: de module 'Start ziektemodulerende middelen bij primair progressieve MS'.*

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Welke eerstelijns en tweedelijns middelen hebben een klinisch relevant gunstig of ongunstig effect (afname of toename van het relatieve risico van een effect met 25% of meer) bij patiënten met primair progressieve MS én met een indicatie voor ziektemodulerende behandeling?

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel)
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met primair progressieve MS

Interventie	<p>Eerstelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none">• Interferon-β/peginterferon-β• glatirameeracetaat• teriflunomide• dimethylfumaraat <p>Tweedelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none">• fingolimod• natalizumab• ocrelizumab• cladribine• mitoxantron <p>Derdelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none">• alemtuzumab
Controle	<ul style="list-style-type: none">• vergelijking van de verschillende middelen ten opzichte van een drempelwaarde voor klinische relevantie (toename of afname van het relatieve risico van 25%. Bij een verwacht gunstig effect (c.q. vermindering van een risico wordt verwacht) correspondeert dit met een relatief risico van 0.75 en bij een verwacht ongunstig effect (c.q. toename van een risico wordt verwacht) met een relatief risico van 1.25.

Type uitkomstmaten*	<p><u>1. Effectiviteit - klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) (kritieke uitkomstmaat) • EDSS + Timed 25-Foot Walk Test (T25FWT) + 9-Hole Peg Test (9-HPT) als gecombineerde uitkomstmaat (kritieke uitkomstmaat) <p><u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies (inclusief cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies) • aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies <p><u>3. No Evidence of Disease Activity (NEDA)</u></p> <p><u>4. Tolereerbaarheid en veiligheid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mortaliteit
Type setting	<ul style="list-style-type: none"> • ziekenhuis (2^e en 3^e lijn)
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • patiënten jonger dan 18 jaar • evaluatie van combinaties van geneesmiddelen • evaluatie van niet geregistreerde doseringen • studies met <10 deelnemers per studiearm • niet-Engelstalig

* Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs:

<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 44–51.

Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1075–1084.

Montalban X. Overview of European pilot study of interferon b-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(3 suppl): S62–S64.

Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–220.

Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61: 14–24

Behandelstrategie bij klinische en/of radiologische ziekteactiviteit bij primair progressieve MS

Uitgangsvraag

Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met primair progressieve MS die onder behandeling zijn?

Aanbeveling

Bespreek met patiënt met primair progressieve MS die onder ocrelizumab ziekteactiviteit (klinisch en/of radiologisch) toont om al dan niet te stoppen of te continueren met de behandeling.

Overweeg bij een onveranderde mate van ziekteprogressie ondanks therapie het middel te staken.

Overwegingen

Ocrelizumab behandeling bij primair progressieve MS is momenteel het enige ziektemodulerende middel, dat ingezet kan worden voor primair progressieve MS. Indien er desalniettemin toch ziekteprogressie waargenomen wordt onder ocrelizumab behandeling, moet overwogen worden om het middel te staken. Er zijn momenteel geen gerandomiseerde gecontroleerde trials, die hierover inzicht geven. Indien er klinisch en/of MRI-activiteit waargenomen wordt bij de behandelde primair progressieve MS patiënt, dient samen met de patiënt overwogen te worden de behandeling te continueren dan wel te staken.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Behandelstrategie voor bijwerkingen en veiligheidsaspecten bij primair progressieve MS

Uitgangsvraag

Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met primair progressieve MS in het geding is?

Aanbeveling

Indien er sprake is van bijwerkingen waardoor de veiligheid van de behandeling in het geding is

Overweeg om ocrelizumab uit te stellen of te staken. Weeg hierbij de volgende factoren af:

- de mate van ziekteactiviteit
- de bijwerkingen
- comorbiditeit
- de wensen en voorkeuren van patiënt
- eventuele zwangerschapswens

Overwegingen

Indien de veiligheid van de behandeling met ocrelizumab bij primair progressieve MS in het geding komt, dient de behandeling (tijdelijk) gestaakt te worden. Afhankelijk van de ernst van de bijwerking is het te overwegen de behandeling voort te zetten dan wel te staken.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Langetermijn behandeling bij primair progressieve MS

Uitgangsvraag

Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met primair progressieve MS eruit te zien?

Aanbeveling

Zolang patiënten met primair progressieve MS klinisch en radiologisch stabiel zijn op ocrelizumab en geen onacceptabele bijwerkingen hebben

Continueer het huidige middel indien patiënten stabiel zijn.

Monitor patiënt klinisch en met behulp van een MRI hersenen:

- Monitor klinisch minimaal een keer per jaar middels bijvoorbeeld neurologisch onderzoek of tenminste evaluatie loopfunctie.
- Verricht minimaal jaarlijks een MRI hersenen zonder contrast.

Als patiënten met primair progressieve MS onveranderde progressie vertonen onder ocrelizumab ten opzichte van voor start medicatie

Overweeg de therapie te staken.

Indien nieuw ontstane klachten in het myelum gelokaliseerd worden

Overweeg tevens een MRI van het myelum.

Overwegingen

Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde trials, die de effectiviteit en langetermijn effecten beoordeeld hebben bij primair progressieve MS patiënten met ocrelizumab medicatie. In de Europese en Amerikaanse richtlijn wordt hier geen melding gemaakt. Bij primair progressieve MS patiënten die behandeld worden met ocrelizumab en die stabiel zijn, zowel klinisch (geen relapses en geen progressie) als radiologisch (geen MRI-activiteit: geen nieuwe of groter wordende T2 laesies en/of gadolinium aankleurende laesies) ligt het voor de hand ocrelizumab te continueren.

Als er onveranderde progressie van invaliditeit optreedt onder ocrelizumab ten opzichte van voor start medicatie dan moet overwogen worden om de behandeling te staken. Het monitoren van ziekteprogressie kan het beste vastgelegd worden middels minimaal een keer per jaar neurologisch onderzoek met hierbij een EDSS score.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

MS en zwangerschap

Uitgangsvraag

Wat dient de behandelstrategie te zijn rondom zwangerschap en zwangerschapswens?

Aanbeveling

Algemeen

Bespreek bij starten en switchen van medicatie bij vrouwen in de vruchtbare levensfase de implicaties van zwangerschap(swens) voor behandeling.

Zwangerschapswens en MS

Bespreek met vrouwen die zwanger willen worden (of zwanger blijken te zijn) dat ze contact zoeken met hun behandelend neuroloog om samen een actief plan voor management van MS rondom zwangerschap te formuleren.

Maak bij vrouwen met een zwangerschapswens een actief plan voor het management van MS rondom de zwangerschap.

- Betrek bij het opstellen van het plan
 - de mate van ziekte activiteit
 - de risico's van het stoppen of starten van een middel voor moeder en kind.
 - *timing zwangerschap*: Adviseer een zwangerschap in een rustige periode wat betreft MS. Probeer bij actieve ziekte eerst de MS te stabiliseren met effectieve behandeling
- Overweeg de gynaecoloog te consulteren voor pre-conceptie advies om de kans op snelle bevruchting te optimaliseren.
- Indien IVF geïndiceerd is, bespreek dat er onvoldoende aanwijzingen zijn voor terughoudendheid van IVF in relatie tot MS.
- Maak een plan voor herstarten ziektemodulerende therapie na de partus.
- Overweeg de revalidatie arts in te schakelen voor advies rond veranderingen in functioneren en spasticiteit tijdens de zwangerschap en daarna in de nieuwe situatie als moeder.

Verwijs naar de polikliniek verloskunde wanneer:

- vrouw dat wenst
- patiënte (voorlopig) continueert met ziektemodulerende therapie
- er sprake is van lichamelijke beperkingen die zouden kunnen interfereren met partus

Zwangerschap en exacerbatie MS

Weeg bij een exacerbatie tijdens de zwangerschap de ernst van de exacerbatie af tegen mogelijke nadelen van behandeling met corticosteroïden voor het kind.

Borstvoeding en MS

Weeg de mogelijke voordelen van borstvoeding voor het kind af tegen de risico's voor de moeder van uitstellen van ziektemodulerende therapie, of mogelijke overgang van het middel in de borstvoeding.

Vaccinaties bij de neonaat

Neonaten van moeder die tijdens de zwangerschap behandeld zijn met een monoclonaal antilichaam dienen in het eerste levensjaar geen vaccinaties met levend verzwakte vaccin toegediend te krijgen.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Bij het maken van beleid rondom zwangerschap moeten risico's en voordelen voor moeder en kind tegen elkaar afgewogen worden. Hierbij zijn de waarden en voorkeuren van de moeder en partner voor deze afweging zeer van belang.

Professioneel perspectief

Algemeen

Fertiliteit bij vrouwen en mannen. MS heeft géén invloed op fertiliteit. Wel kan er seksuele dysfunctie zijn (Dobson et al. 2019). De kans om zwanger te worden in de algemene populatie is 15– 20% per cyclus. Binnen 3 maanden is 45% zwanger, binnen 6 maanden 70%, binnen 9 maanden 83%, binnen 12 maanden 90%. Indien na 12 maanden geen spontane zwangerschap is opgetreden is sprake van subfertiliteit. Er zijn aanwijzingen dat gebruik van teriflunomide bij mannen het aantal zaadcellen kan reduceren. Omdat cladribine interfereert met DNA synthese is het advies aan mannen met MS die behandeld worden met cladribine tijdens en de eerste zes maanden na cladribine behandeling anticonceptie te gebruiken (Dobson et al., 2018).

Abortus: In de gezonde populatie komt bij 12 – 22% van de zwangerschappen een spontane abortus voor (Garcia-Enguidanos et al., 2002). Vrouwen met MS hebben in vergelijking met gezonde vrouwen geen verhoogde kans op aangeboren afwijkingen, zwangerschapscomplicaties (spontane abortus, pre-eclampsie etc.) of vroeggeboorte (Dobson et al. 2019).

Ziektebeloop: Zwangerschap zelf heeft geen nadelig effect op lange termijn uitkomst van de MS (disability, excacerbaties; Dobson et al., 2019).

Erfelijkheid: Life-time risico op MS in de algemene bevolking in Nederland is ongeveer 0,1-0,2%. Bij één ouder met MS is dit 2-4% en bij één 2^e graads familielid met MS ongeveer 1%. Er is geen genetische test voor MS beschikbaar (Reich et al., 2018).

Ziektemodulerende middelen: Voor ziektemodulerende middelen geldt dat de potentiële risico's ten aanzien van het kind sterk verschillen per middel. De volgende eigenschappen van medicatie kunnen van belang zijn bij deze risico's:

- *Snelheid van klaring.* Van medicatie is 97% uit het lichaam verdwenen na 5 halfwaardetijden.
- *Passage van placenta afhankelijk van moleculairgewicht.* Moleculairgewicht <500 Dalton passeren placenta gemakkelijk, tussen 600 en 800 Dalton kunnen placenta passeren, >1000 Dalton onwaarschijnlijk. Vooral lipofiele stoffen passeren de placenta. Niet permeabel voor polypeptides en aan eiwitgebonden moleculen (Pacifici et al., 1995). Monoclonale antilichamen (monoclonal antibodies, MABs) worden actief over de placenta getransporteerd, toenemend gedurende de zwangerschap (niet in 1^e trimester, in toenemende mate tot week 20, vanaf week 20 maximaal) zoals alle immunoglobulines. In het laatste trimester kan de foetale concentratie groter zijn dan de maternale (Haghikia et al., 2014).

Zwangerschapswens en MS

Risico's voor de moeder: Na het staken van ziektemodulerende middelen voor een zwangerschap, is de patiënte gedurende deze periode minder beschermd tegen relapses met een risico op blijvende invaliditeit. Daarnaast bestaat er een risico op rebound activiteit. Dit kan gebeuren bij natalizumab en in mindere mate fingolimod.

Terwijl het risico op relapses tijdens de zwangerschap is afgenomen is dit in de eerste maanden postpartum toegenomen. In het 2^e en 3^e trimester is de kans op een relapse sterk verminderd (tot 70%) t.o.v. voor de zwangerschap, maar is hoger in de eerste drie maanden na de zwangerschap (relapse, nieuwe MS laesies op MRI scan). Gemiddeld krijgt 28% een relapse in de eerste drie maanden postpartum. Er is een relatie tussen het aantal relapses in het jaar voor en tijdens zwangerschap en de relapse kans postpartum bij patiënten die niet behandeld worden met een ziektemodulerend middel (Thone et al., 2017; Vukusic et al., 2015). Over het algemeen middelt zich dit tegen elkaar uit, m.a.w. het aantal relapses tijdens een jaar zwangerschap (negen maanden zwangerschap + drie maanden postpartum) is gelijk aan 1 jaar voor de zwangerschap. Voor een tweede zwangerschap zijn deze getallen overeenkomstig. Het aantal zwangerschappen lijkt geen invloed te hebben op invaliditeit op lange termijn. Relapses voor en tijdens zwangerschap zijn wel geassocieerd met een verhoogd risico op relapses postpartum. Om die reden wordt geadviseerd de ziekte eerst zes maanden onder controle te krijgen alvorens poging tot zwangerschap (Thone et al. 2017).

Ziektemodulerende middelen:

In onderstaande tabel staan gegevens met betrekking tot zwangerschap en borstvoeding bij de verschillende ziektemodulerende middelen weergegeven. Het is hierbij goed te realiseren dat wat bekend is over de veiligheid van ziektemodulerende middelen rondom zwangerschap zijn beperkingen kent, omdat aantallen patiënten waarop deze gegevens gebaseerd zijn relatief laag zijn. Hierdoor wordt de inschatting van een verhoogde kans op een congenitale afwijkingen beperkt. Om bijvoorbeeld bij gebruik van een ziektemodulerend middel een tweemaal zo grote kans op grote congenitale afwijkingen (normale kans 3%) te detecteren zijn 684 zwangere patiënten nodig die zijn behandeld met dit bepaalde ziektemodulerend middel. Voor een palatoschisis is dat getal 17311. Kennis over dit soort risico's zijn over het algemeen gebaseerd op informatie verzameld in registers, case-reports, studies in dieren, expert opinion en consensus. Bij iedere individuele patiënt dient daarom een afweging gemaakt te worden waarbij risico minimalisatie van moeder (ziekteactiviteit) en kind (aangeboren afwijkingen) tegen elkaar afgewogen moeten worden. Houd er rekening mee dat deze informatie over de verschillende bevindingen bij ziektemodulerende middelen snel verouderd kan zijn. Zo is er in 2019 een additionele veiligheidswaarschuwing voor gebruik van fingolimod tijdens de zwangerschap gekomen vanuit de EMA, vanwege een verdubbeling van het risico op aangeboren afwijkingen. Zie voor actuele informatie www.Lareb.nl, of informeer telefonisch naar nog meer recente informatie. Raadpleeg tevens de SmPC-teksten van de individuele ziektemodulerende middelen. Per ziektemodulerend middel wordt in onderstaande tabel aangegeven welk label de FDA het gegeven heeft m.b.t. teratogeen risico. Hieronder zijn de definities van de categorieën te vinden.

Box 2 | FDA pregnancy classification

The following criteria were defined by the FDA in 2008.³³

- Category A: Adequate and well-controlled studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters).
- Category B: Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus. No adequate and well-controlled studies in pregnant women.
- Category C: Adverse effect on the fetus in animal reproduction studies. No adequate and well-controlled studies in humans. Potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
- Category D: Positive evidence of human fetal risk from investigational or marketing experience or studies in humans. Potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
- Category X: Demonstrated fetal abnormalities in animals or humans and/or positive evidence of human fetal risk from investigational or marketing experience. Risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.
- Category N: Not classified.

Tabel 1: Ziektemodulerende middelen - samenvatting

Ziektemodulerend middel/ FDA groep	Dierstudies	Blootstelling in 1 ^e trimester	Blootstelling in 2 ^e of 3 ^e trimester	Wash-out	Borstvoeding
Interferon- β (IFN β) FDA groep C	Anovulatie en toegenomen abortus bij hoge dosering	Mogelijk wat lager geboortegewicht en vroeggeboorte, verder geen evidente risico's N= >1500	Geen evidente risico's N=7	<ul style="list-style-type: none"> • Geen wash-out noodzakelijk • Stop IFNβ bij positieve zwangerschapstest • Of, indien klinisch nodig, kan continueren van IFNβ tijdens zwangerschap overwogen worden 	In zeer lage dosering moedervloesel Waarschijnlijk veilig, maar moet worden gebruikt tijdens borstvoeding

Glatimeer acetaat (GA) FDA groep B	Onbekend	Geen evidente risico's N=>2000	Geen evidente risico's N=19	<ul style="list-style-type: none"> • Geen wash-out noodzakelijk • Stop GA bij positieve zwangerschapstest • Of, indien klinisch nodig, kan continueren van GA tijdens zwangerschap overwogen worden 	Waarsch niet in moederr en veilig
Teriflunimode (TERI) FDA groep C	Teratogeen	Onvoldoende gegevens. Bij leflunomide verlaagd geboortegewicht en vroeggeboorte. N= 70 (+64 leflunomide)	Onbekend	Zet procedure tot versnelde eliminatie in of stop TERI 8 maanden voor conceptie. In beide situaties: conceptie veilig pas na 1,5 maand nadat 2 spiegels <0,02 mg/l (met interval 14 dagen)	Waarsch wel in moederr Borstvoe gecontra indiceerc
Dimethylfumaraat (DMF) FDA groep C	Niet teratogeen, in zeer hoge doseringen verlaagd geboortegewicht, vertraagde ossificatie en verhoogd risico op abortus.	Bij mensen lijkt risico niet verhoogd. N=185	Onbekend	Geen wash-out Stop DMF en anticonceptie Stop DMF bij pos zwangerschapstest	Onbeker in moederr terecht k Borstvoe gecontra indiceerc
Fingolimod (FINGO) FDA groep C	Teratogeen	Bij mensen twee keer verhoogd risico op afwijkingen baby	Teratogeen	Stop 2 maanden voor conceptie	Waarsch wel in moederr Borstvoe gecontra indiceerc

<p>Natalizumab (NTZ)</p> <p>FDA groep C</p>	<p>Reproductie toxiciteit</p>	<p>Bij mensen lijkt risico niet verhoogd, mogelijk iets verlaagd geboortegewicht en kleine lengte.</p> <p>N=494</p>	<p>Met name bij gebruik in laatste trimester kunnen hematologische afwijkingen bij neonaat optreden.</p> <p>N=29 (waarvan 12 gedurende ge hele zwangerschap)</p>	<p><u>Weinig activiteit voor NTZ</u>: stop NTZ bij positieve zwangerschapstest, op strikte indicatie continueren tot aan week 20. Overweeg hierbij intervallen te verlengen naar 1x per 6 weken of verder op geleide van NTZ spiegel</p> <p><u>Matige – forse activiteit voor NTZ</u>: blijf NTZ continueren tot aan week 20 van de zwangerschap. Overweeg hierbij intervallen te verlengen</p> <p><u>Forse activiteit voor NTZ</u>: continueer NTZ gedurende de gehele zwangerschap. Overweeg hierbij dosisintervallen te verlengen. Controleer de neonaat op hematologische afwijkingen.</p>	<p>Wel in moederrisico's van kind lijke niet hoog (waarschijnlijk afgebroken). tr. digestiv Borstvoeding wordt in principe afgeraden. Evt. bij s wens pat voor borstvoeding wel NTZ starten in overleg met gynaeco kinderart</p>
---	-------------------------------	---	--	--	--

<p>Alemtuzumab (ATZ)</p> <p>FDA groep C</p>	<p>Toegenomen abortus en lymfopenie.</p>	<p>Licht verhoogd risico op spontane abortus niet uitgesloten. Indirect kan schilkklierproblemen bij moeder van invloed zijn op gezondheid kind.</p> <p>N=200</p>	<p>Onbekend</p>	<p>Conceptie vanaf 4 maanden na laatste infusie (bij voorkeur na 2^e cyclus)</p>	<p>Wel in moederrisico's van kind lijke niet hoog (waarschijnlijk afgebrok tractus digestivum). Borstvoeding wordt afgeraden de eerste maand na infusie.</p>
<p>Cladribine</p> <p>FDA groep D</p>	<p>Teratogeen. Mannen verminderd gewicht testikels en verminderde beweeglijkheid zaadcellen.</p>	<p>Te weinig gegevens. Theoretisch kans op teratogeniciteit.</p> <p>N=22</p>	<p>Onbekend</p>	<p>Adequate anticonceptie voor vrouwen en mannen tijdens en tot 6 maanden na de laatste dosis.</p>	<p>Onbekend in moederrisico's van kind lijke niet hoog (waarschijnlijk afgebrok tractus digestivum). Borstvoeding gecontra-indiceerd 1 week na laatste dosis.</p>
<p>Ocrelizumab</p> <p>FDA groep N</p>	<p>In dierstudies niet teratogeen gebleken, wel renale toxiciteit en B-cel depletie bij foetus.</p>	<p>Bij mensen te weinig gegevens.</p> <p>N=40</p>	<p>Onbekend</p>	<p>Advies EMA 12 mnd en FDA 6 mnd na laatste infuus.</p>	<p>Onbekend in moederrisico's van kind lijke niet hoog (waarschijnlijk afgebrok tractus digestivum). Borstvoeding gecontra-indiceerd.</p>

Zie voor actuele informatie <https://www.lareb.nl/>, of informeer telefonisch bij Lareb naar nog meer recente informatie en raadpleeg de meest recente SmPC-teksten van de individuele ziektemodulerende middelen. Zie voor mannen met MS en gebruik ziektemodulerende middelen paragraaf professioneel perspectief:

fertiliteit bij vrouwen en mannen.

In vitro fertilisatie (IVF): Mogelijk is er een licht verhoogd risico op een relapse na IVF-procedures, vooral bij gebruik van GnRH agonisten (Michel, et al., 2012) maar dit is geen reden om terughoudend te zijn met IVF behandeling.

Urineweginfecties: Er is een verhoogd risico op urineweginfecties tijdens de zwangerschap. Dit kan leiden tot een tijdelijke toename van MS symptomen.

Behandeling relapses tijdens de zwangerschap middels corticosteroïden:

Prednisolon wordt in de placenta gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten; < 10% komt in de foetus. In het 1^e trimester is het advies terughoudend met steroïden te zijn (maar niet absoluut gecontra-indiceerd). Er is een licht verhoogd risico op palato-schisis in dierstudies. Bij de mens is dit niet gezien, maar een gering risico is niet uit te sluiten (Park-Wyllie et al. 2000; Oren et al. 2004). In het 2^e en 3^e trimester kunnen hoge doses corticosteroïden een verhoogd risico geven op foetale groeirestrictie en is er kans op neonatale effecten van bijnierschorssuppressie (<https://www.lareb.nl/>).

Partus

Een zwangerschap bij vrouwen met MS hoeft niet automatisch als een hoog risico zwangerschap gezien te worden, en kan door reguliere (eerstelijns) verloskundige zorgverleners begeleid worden (Dobson et al., 2019). Verwijzing naar de polikliniek verloskunde kan op verzoek van patiënte overwogen worden. De werkgroep vindt dat bij continueren van ziektemodulerende middelen, waarbij nog beperkt bewijs van veiligheid is, begeleiding bij een polikliniek verloskunde gewenst is. Dit is ook het geval bij aanwezigheid van lichamelijke beperkingen die kunnen interfereren met de partus. MS is geen indicatie voor een primaire sectio caesarea. De wijze van bevalling heeft geen invloed op het relapse risico postpartum. Epidurale anesthesie en algehele narcose hebben geen verhoogde risico's en leiden niet tot meer relapses postpartum. Op individuele basis kan gebruik van epiduraal anesthesie geadviseerd worden om de belasting van een vaginale partus te verminderen (Thone et al. 2017; Vukusic and Marignier 2015). Bij hinderlijke (toegenomen) spasticiteit tijdens de bevalling kunnen benzodiazepinen en/of epidurale anesthesie uitkomst bieden.

Borstvoeding en MS

In het algemeen geldt dat vrouwen met MS gewoon borstvoeding kunnen geven; deze keuze moet per individu afgewogen worden. Het geven van borstvoeding en risico op het ontwikkelen van een relapse postpartum laat in de literatuur niet eenduidige data zien, mogelijk dat borstvoeding enige bescherming geeft op het risico een relapse te ontwikkelen.

Een belangrijke afweging is de ziekteactiviteit voor en tijdens de zwangerschap en de noodzaak tot (her)starten van ziektemodulerende middelen; het advies ten aanzien van gebruik van ziektemodulerende middelen gedurende borstvoeding hangt af van gebruikte ziektemodulerende middelen en mate van ziekteactiviteit (zie Tabel 1).

De voordelen van borstvoeding voor het kind zijn er met name in de eerste zes maanden. Bij dys- of prematuriteit dient overlegd te worden met de neonatoloog. De persoonlijke impact die het geven van borstvoeding kan hebben, zoals frequente onderbreking van de slaap met mogelijk meer vermoeidheidsklachten, kan meespelen.

Relapses tijdens borstvoeding kunnen worden behandeld met corticosteroïden. Methylprednisolon gaat over in de moedermelk maar in doseringen die laag zijn voor het kind. De piekdosis in moedermelk is 1 uur na infusie (nog steeds lage dosering voor kind), nadien daalt de concentratie exponentieel (Boz et al. 2017; Strijbos et al. 2015). Geef de moedermelk die in het eerste uur na methylprednisolon gift is geproduceerd niet, en liever niet de moedermelk geproduceerd in de 2-4 uur na infusie.

Herstarten ziektemodulerende middelen postpartum

Indien er niet gestart wordt met borstvoeding wordt aangeraden het ziektemodulerende middel zo spoedig mogelijk postpartum te herstarten (na ongeveer 2 weken) (Hellwig et al. 2012; Thone et al. 2017; Vukusic and Marignier 2015). Echter, de meeste ziektemodulerende middelen hebben enkele maanden inwerktijd en zullen dus niet leiden tot vermindering van het aantal postpartum relapses. Bij zeer actieve MS kan ervoor gekozen worden direct na de bevalling te herstarten met een ziektemodulerend middel, bij voorkeur met hoog effectieve therapie. Er is onvoldoende bewijs voor preventief gebruik van corticosteroïden postpartum. Preventie van postpartum relapses met intraveneus immuunglobulinen (Ivlg) is in de literatuur beschreven. Een single-centrum studie suggereert dat preventief voorschrijven van Ivlg de kans op postpartum relapses verlaagt, terwijl andere studies dit positieve resultaat niet kunnen bevestigen. Het niveau van bewijs om Ivlg ter preventie van postpartum relapses voor te schrijven is van een te laag niveau om dit te adviseren (Vukusic and Marignier 2015).

Neonaat

Aan kinderen van moeders die monoclonale antilichamen in de zwangerschap hebben gebruikt is het advies geen vaccinatie met een levend verzwakt vaccin (BCG-vaccin, rotavirusvaccin, BMR-vaccin, oraal poliovaccin, varicellavaccin) toe te dienen in het eerste levensjaar (advies in lijn met Lareb en rijksvaccinatieprogramma <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/5-contra-indicaties>). Het rijksvaccinatieprogramma kan gewoon gevolgd worden, hierin is de eerste vaccinatie met een levend verzwakt vaccin pas na 14 maanden (behoudens rotavirusvaccinatie; rotavirusvaccinatie wordt (gratis) aangeboden aan kwetsbare kinderen. Het gaat hier om kinderen die bijvoorbeeld te vroeg zijn geboren of een laag geboortegewicht hebben).

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

De aanbevelingen zoals geformuleerd zullen naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat het min of meer conform is zoals in de huidige praktijk gewerkt wordt, geadviseerd wordt door officiële instanties zoals EMA, Farmacotherapeutisch kompas en gebaseerd op wetenschappelijke literatuur.

Rationale

Het is belangrijk om bij patiënten met MS in de vruchtbare levensfase aandacht te hebben voor kinderwens, fertiliteit en zwangerschapsplanning en dit actief te bespreken en te begeleiden. Gezien de tendens naar vroege en meer agressieve behandeling komt het vaker voor dat vrouwen voor moeilijke keuzes komen te staan m.b.t. kinderwens en de behandeling van hun ziekte. Bespreek daarom bij starten en switchen van ziektemodulerende middelen de implicaties van hun zwangerschap(s) in relatie tot de verschillende opties. Het is belangrijk dat indien er een zwangerschapswens speelt of vrouwen reeds zwanger zijn dat er een behandelplan opgesteld wordt of is rond MS en de zwangerschap. Betrek hierbij de timing van zwangerschap waarbij de mate van ziekteactiviteit, de risico's van het stoppen van een ziektemodulerend

middel bij de individuele vrouw met MS een rol spelen. Bespreek de interventies die mogelijk zijn bij relapses tijdens zwangerschap en postpartum. Overweeg de gynaecoloog te consulteren voor pre-conceptie advies om de kans op snelle bevruchting te optimaliseren. Bespreek de huidige kennis over borstvoeding en herstart ziektemodulerende therapie, en - indien van toepassing - het advies ten aanzien van vaccinaties van de neonat bij gebruik van monoclonale antilichamen. Voor advies rond veranderingen in functioneren en spasticiteit tijdens de zwangerschap en daarna in de nieuwe situatie als moeder, kan de revalidatie arts ingeschakeld worden.

Onderbouwing

Achtergrond

MS komt 2,4 keer meer voor bij vrouwen dan bij mannen, en heeft een piekincidentie tussen de 20 en 40 jaar. Circa 43% van de vrouwen met MS start een gezin na de diagnose. De meeste patiënten starten met een ziektemodulerend middel. Het is dus belangrijk om bij patiënten met MS in de fertiele leeftijd aandacht te hebben voor kindwens en zwangerschapsplanning, actief te bespreken en te begeleiden. Gezien de tendens naar vroege en meer agressieve behandeling is te verwachten dat vrouwen steeds vaker voor moeilijke keuzes komen te staan m.b.t. kindwens en de behandeling van hun ziekte. In deze module worden de belangrijkste aspecten rondom zwangerschap en MS besproken.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Boz, C., M. Terzi, S. Zengin Karahan, S. Sen, Y. Sarac, and M. Emrah Mavis. 2017. 'Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis', *Mult Scler*: 1352458517717806.
- Ciron, J., P. Hautecoeur, S. Mathis, and J. P. Neau. 2016. 'Natalizumab throughout pregnancy: Risk of low platelet count in the newborn at delivery', *Rev Neurol (Paris)*, 172: 165-6.
- Cook, S., P. Vermersch, G. Comi, G. Giovannoni, K. Rammohan, P. Rieckmann, P. S. Sorensen, A. Hamlett, M. Miret, J. Weiner, V. Viglietta, B. Musch, S. J. Greenberg, and Clarity Study Group. 2011. 'Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study', *Mult Scler*, 17: 578-93.
- Davenport, L., B. Beyer, P. Truffinet, and M. Mandel. 2016. "Nonclinical Data Demonstrate High Sensitivity of Rats Versus Humans to Embryo-Fetal Toxicity When Exposed to Teriflunomide." In ECTRIMS. London.
- De Giglio, L., C. Gasperini, C. Tortorella, M. Trojano, and C. Pozzilli. 2015. 'Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series', *Acta Neurol Scand*, 131: 336-40.
- de Seze, J., M. Chapelotte, S. Delalande, D. Ferriby, T. Stojkovic, and P. Vermersch. 2004. 'Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis', *Mult Scler*, 10: 596-7.

- Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019 Apr;19(2):106-114
- Ebrahimi, N., S. Herbstritt, R. Gold, L. Amezcua, G. Koren, and K. Hellwig. 2015. 'Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study', *Mult Scler*, 21: 198-205.
- Fagius, J., and J. Burman. 2014. 'Normal outcome of pregnancy with ongoing treatment with natalizumab', *Acta Neurol Scand*, 129: e27-9.
- Fragoso, Y. D., M. Boggild, M. A. Macias-Islas, A. Carra, K. D. Schaerer, A. Aguayo, S. M. de Almeida, M. P. Alvarenga, R. M. Alvarenga, S. V. Alves-Leon, W. O. Arruda, J. B. Brooks, E. R. Comini-Frota, M. L. Ferreira, A. Finkelsztejn, J. M. Finkelsztejn, L. D. de Freitas, A. S. Gallina, P. D. da Gama, S. Georgetto, M. C. Giacomo, S. Gomes, M. V. Goncalves, A. K. Grzesiuk, D. R. Kaimen-Maciél, J. Lopes, G. A. Lourenco, F. R. Malfetano, N. M. Morales, R. Morales Rde, C. L. Oliveira, P. Onaha, C. Patroclo, S. B. Ribeiro, T. A. Ribeiro, H. J. Salminen, P. Santoro, M. Seefeld, P. V. Soares, A. Tarulla, and C. C. Vasconcelos. 2013. 'The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis', *Clin Neurol Neurosurg*, 115: 154-9.
- Friend, S., S. Richman, G. Bloomgren, L. M. Cristiano, and M. Wenten. 2016. 'Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri(R) (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study', *BMC Neurol*, 16: 150.
- García-Enguידanos A1, Calle ME, Valero J, Luna S, Domínguez-Rojas V. Risk factors in miscarriage: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 May 10;102(2):111-9.
- Geissbühler, Y., J. Vile, G. Koren, H. Wang, H. Butzkueven, H. Tilson, T.M. MacDonald, and K. Hellwig. 2016. "Cumulative data on pregnancy outcomes after exposure to fingolimod and in comparison with the general population." In ECTRIMS. London.
- Gerbershagen, K. 2016. "Disease Activity During Pregnancy and Pregnancy Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis Treated with Alemtuzumab - A Case Series From the German MS and Pregnancy Registry." In ECTRIMS. London.
- Giannini, M., E. Portaccio, A. Ghezzi, B. Hakiki, L. Pasto, L. Razzolini, E. Piscolla, L. De Giglio, C. Pozzilli, D. Paolicelli, M. Trojano, M. G. Marrosu, F. Patti, L. La Mantia, G. Mancardi, C. Solaro, R. Totaro, M. R. Tola, G. De Luca, A. Lugaresi, L. Muiola, V. Martinelli, G. Comi, and M. P. Amato. 2012. 'Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study', *BMC Neurol*, 12: 124.
- Gold, R., J. T. Phillips, E. Havrdova, A. Bar-Or, L. Kappos, N. Kim, T. Thullen, P. Valencia, L. Oliva, M. Novas, J. Li, M. T. Sweetser, N. Kurukulasuriya, V. Vigiuetta, and R. J. Fox. 2015. 'Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience', *Neurol Ther*, 4: 93-104.
- Haghikia, A., A. Langer-Gould, G. Rellensmann, H. Schneider, T. Tenenbaum, B. Elias-Hamp, S. Menck, J. Zimmermann, S. Herbstritt, M. Marziniak, T. Kumpfel, I. Meinl, T. Plavina, R. Gold, and K. Hellwig. 2014. 'Natalizumab use during the third trimester of pregnancy', *JAMA Neurol*, 71: 891-5.
- Hellwig, K., A. Haghikia, and R. Gold. 2011. 'Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment', *Mult Scler*, 17: 958-63.
- Hellwig, K., A. Haghikia, M. Rockhoff, and R. Gold. 2012. 'Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany', *Ther Adv Neurol Disord*, 5: 247-53.
- Herbstritt, S., A. Langer-Gould, M. Rockhoff, A. Haghikia, A. Queisser-Wahrendorf, R. Gold, and K. Hellwig. 2016. 'Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study', *Mult Scler*, 22: 810-6.
- Hoevenaren, I. A., L. C. de Vries, R. J. Rijnders, and F. K. Lotgering. 2011. 'Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases', *Acta Neurol Scand*, 123: 430-3.
- Karlsson, G., G. Francis, G. Koren, P. Heining, X. Zhang, J. A. Cohen, L. Kappos, and W. Collins. 2014. 'Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis', *Neurology*, 82: 674-80.
- Kieseier, B. C., and M. Benamor. 2014. 'Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis', *Neurol Ther*, 3: 133-8.
- Kleerekooper, I., Z. L. E. van Kempen, C. E. Leurs, I. Dekker, T. Rispens, B. I. Lissenberg-Witte, C. E. P. van Munster, B. A. de Jong, B. W. van Oosten, B. M. J. Uitdehaag, M. P. Wattjes, and J. Killestein. 2018. 'Disease activity following pregnancy-related discontinuation of natalizumab in MS', *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 5: e424.
- Leist, T. P., G. Comi, B. A. Cree, P. K. Coyle, M. S. Freedman, H. P. Hartung, P. Vermersch, F. Casset-Semanaz, M. Scaramozza, and M. S. Study Group oral cladribine for early. 2014. 'Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial', *Lancet Neurol*, 13: 257-67.

- Lu, E., B. W. Wang, S. Alwan, A. Synnes, L. Dahlgren, A. D. Sadovnick, and H. Tremlett. 2014. 'A review of safety-related pregnancy data surrounding the oral disease-modifying drugs for multiple sclerosis', *CNS Drugs*, 28: 89-94.
- Lu, E., B. W. Wang, C. Guimond, A. Synnes, D. Sadovnick, and H. Tremlett. 2012. 'Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review', *Neurology*, 79: 1130-5.
- Michel, L., Foucher, Y., Vukusic, S., Confavreux, C. de Séze, J., Brassat, D. ... Laplaud, D.A. 2012. *J neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(8): 796-802.
- Navardi, S., and M. A. Sahraian. 2018. 'A case of dextrocardia following maternal exposure to generic Fingolimod during the first trimester of pregnancy', *Mult Scler Relat Disord*, 21: 69-70.
- Neudorfer, O., P. Baruch, S. Pery, N. Ashtamker, Kolodny S., and N. Gavrielov. 2016. "Effect of Exposure to Branded Glatiramer Acetate During Pregnancy on Rates of Pregnancy Loss." In ECTRIMS. London.
- Oren, D., I. Nulman, M. Makhija, S. Ito, and G. Koren. 2004. 'Using corticosteroids during pregnancy. Are topical, inhaled, or systemic agents associated with risk?', *Can Fam Physician*, 50: 1083-5.
- Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet.* 1995 Mar;28(3):235-69.
- Park-Wyllie, L., P. Mazzotta, A. Pastuszak, M. E. Moretti, L. Beique, L. Hunnisett, M. H. Friesen, S. Jacobson, S. Kasapinovic, D. Chang, O. Diav-Citrin, D. Chitayat, I. Nulman, T. R. Einarson, and G. Koren. 2000. 'Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies', *Teratology*, 62: 385-92.
- Portaccio, E., P. Annovazzi, A. Ghezzi, M. Zaffaroni, L. Moiola, V. Martinelli, R. Lanzillo, V. Brescia Morra, F. Rinaldi, P. Gallo, C. Tortorella, D. Paolicelli, C. Pozzilli, L. De Giglio, P. Cavalla, E. Cocco, M. G. Marrosu, F. Patti, C. Solaro, P. Bellantonio, A. Uccelli, A. Laroni, L. Pasto, M. Giannini, M. Trojano, G. Comi, M. P. Amato, and M. S. Study Group of the Italian Neurological Society. 2018. 'Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks', *Neurology*, 90: e823-e31.
- Portaccio, E., L. Moiola, V. Martinelli, P. Annovazzi, A. Ghezzi, M. Zaffaroni, R. Lanzillo, V. Brescia Morra, F. Rinaldi, P. Gallo, C. Tortorella, D. Paolicelli, C. Pozzilli, L. De Giglio, P. Cavalla, E. Cocco, M. G. Marrosu, C. Solaro, A. Uccelli, A. Laroni, L. Pasto, M. Giannini, M. Trojano, G. Comi, M. P. Amato, and M. S. Study Group of the Italian Neurological Society. 2018. 'Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks', *Neurology*, 90: e832-e39.
- Proschmann, U., K. Thomas, S. Thiel, K. Hellwig, and T. Ziemssen. 2017. 'Natalizumab during pregnancy and lactation', *Mult Scler*: 1352458517728813.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):169-180.
- Romero, R. S., C. Lunzmann, and J. P. Bugge. 2015. 'Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86: 587-9.
- Strijbos, E., S. Coenradie, D. J. Touw, and L. Aerden. 2015. 'High-dose methylprednisolone for multiple sclerosis during lactation: Concentrations in breast milk', *Mult Scler*, 21: 797-8.
- Thiel, S., A. Langer-Gould, M. Rockhoff, A. Haghikia, A. Queisser-Wahrendorf, R. Gold, and K. Hellwig. 2016. 'Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry', *Mult Scler*, 22: 801-9.
- Thone, J., S. Thiel, R. Gold, and K. Hellwig. 2017. 'Treatment of multiple sclerosis during pregnancy - safety considerations', *Expert Opin Drug Saf*, 16: 523-34.
- Tuohy, O., L. Costelloe, G. Hill-Cawthorne, I. Bjornson, K. Harding, N. Robertson, K. May, T. Button, L. Azzopardi, O. Kousin-Ezewu, M. T. Fahey, J. Jones, D. A. Compston, and A. Coles. 2015. 'Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86: 208-15.
- Verhaeghe, A., O. M. Deryck, and L. J. Vanopdenbosch. 2014. 'Pseudotumoral rebound of multiple sclerosis in a pregnant patient after stopping natalizumab', *Mult Scler Relat Disord*, 3: 279-81.
- Vukusic, S., F. Durand-Dubief, A. Benoit, R. Marignier, B. Frangoulis, and C. Confavreux. 2015. 'Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis', *Mult Scler*, 21: 953-5.
- Vukusic, S., and R. Marignier. 2015. 'Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'', *Nat Rev Neurol*, 11: 280-9.
- Willis, M. D., K. E. Harding, T. P. Pickersgill, M. Wardle, O. R. Pearson, N. J. Scolding, J. Smee, and N. P. Robertson. 2016. 'Alemtuzumab for multiple sclerosis: Long term follow-up in a multi-centre cohort', *Mult Scler*, 22: 1215-23.
- Wray, S., S. Bader-Weder, R. Buffels, D. Masterman, J. Napieralski, and S. L. Hauser. 2017. "Pregnancy Outcomes Following Ocrelizumab Treatment in Patients With Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases." In Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC);. New Orleans.

Organisatie van zorg bij ziektemodulerende behandeling van MS

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Kwaliteitseisen ziektemodulerende middelen MS
- MS-verpleegkundige bij patiënten onder ziektemodulerende medicatie
- Voorschrijven ziektemodulerende middelen bij MS

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Kwaliteitseisen ziektemodulerende middelen bij MS

Uitgangsvraag

Aan welke kwaliteitseisen moeten ziekenhuizen voldoen die ziektemodulerende middelen voorschrijven?

Aanbeveling

Een instelling waar MS-patiënten met ziektemodulerende middelen worden behandeld, moet minimaal beschikken over:

- Neuroloog met expertise in MS
- MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS en / of physician assistant MS
- Mogelijkheid tot overleg met tweede neuroloog met MS als aandachtsgebied (deze mag ook uit een andere instelling zijn) bij:
 - Bij diagnose stelling
 - voor start tweedelijns medicijn
- Radioloog met expertise neuroradiologie, of mogelijkheid tot overleg met een radioloog met expertise neuroradiologie
- Mogelijkheid tot het verrichten van een MRI-scan met adequate protocollering en verslaglegging voor diagnostiek en follow-up.
- Mogelijkheid tot het verrichten van laboratoriumonderzoek
- Behandelprotocollen voor de verschillende ziektemodulerende middelen

Binnen de instelling zijn er afspraken gemaakt dat:

- tweedelijns middelen alleen door een neuroloog met expertise in MS worden voorgeschreven;
- de voorschrijvende neuroloog altijd overleg heeft gehad voor start van een tweedelijns medicijn met een tweede neuroloog met expertise in MS over de indicatie.

Overwegingen

Het onvoorspelbare beloop en wisselende karakter in de ernst en snelheid van het ziekteproces van MS stelt bijzondere eisen aan de organisatie van zorg. Het feit dat MS onder jonge mensen de meest voorkomende chronische ziekte is, betekent dat het eigen eisen stelt aan de zorg. Mensen met MS ervaren regelmatig vanaf het moment van hun eerste klachten onzekerheid over hun toekomst. De diagnose MS neemt deze onzekerheid meestal niet weg. De ziekte kan diverse fysieke, cognitieve en psychosociale klachten met zich meebrengen. Ziektemodulerende middelen kunnen (deels) nieuwe fysieke klachten onderdrukken of uitstellen. In het begin van de ziekte zijn er mogelijk meer psycho(sociale) problemen dan fysieke beperkingen, maar ook in latere stadia van MS kunnen nogal eens psycho(sociale) problemen optreden. Daarom is de werkgroep van mening dat een multidisciplinair zorgnetwerk rond mensen met MS van groot belang is om patiënten in staat 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

- behandeling van de gevolgen van MS
- revalidatiearts met kennis van MS
- multidisciplinaire samenwerking
- aandacht voor gezondheid en de bevordering daarvan in de volle breedte
- ondersteuning van de kwaliteit van leven
- systematische aandacht voor psychische en psychosociale problemen
- aandacht voor partners en kinderen
- arbeidsparticipatie
- actieve betrokkenheid van patiënten in het opzetten en onderhouden van het zorgnetwerk

MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS en/of physician assistant MS

De MS verpleegkundige is van grote waarde in het basisbehandelteam, de MS verpleegkundige is in staat overzicht te houden en te coördineren rondom de zorg van mensen met MS. Hij/zij is vaak het eerste aanspreekpunt bij (nieuwe) klachten en/of vragen. De MS verpleegkundige is in staat om mensen met MS meer uitleg te geven over het ziektebeeld en alle beschikbare ziektemodulerende therapieën:

- De MS verpleegkundige is een neurologie verpleegkundige met erkend MS diploma, is een MS verpleegkundig specialist of physician assistant MS.
- De MS verpleegkundige is voldoende bereikbaar voor mensen met MS.

Neuroloog met expertise in MS

1. Voorwaarden diagnostisch traject

Tijdens het diagnostisch traject wordt de patiënt op deskundige en zorgvuldige wijze begeleid en geïnformeerd over de onderzoeken. Er wordt een zorgvuldige afweging gemaakt tussen de verschillende onderzoeksmethoden.

2. Voorwaarden overbrengen diagnose MS of waarbij aan de diagnose MS gedacht wordt

Het overbrengen van de diagnose MS of waarbij aan de diagnose MS gedacht wordt dient aan een aantal voorwaarden te voldoen:

- De diagnose MS wordt aan de patiënt overgebracht op de wijze van een slecht-nieuwsgesprek, face-to-face.
- Er is voldoende tijd voor het consult, indien er onvoldoende tijd beschikbaar is wordt er op korte termijn een nieuwe afspraak gemaakt.
- Bij het aankondigen van de afspraak voor het diagnosegesprek (dus voordat de uitslag bekend is) wordt aangegeven dat de patiënt het beste een naaste mee kan nemen naar dit consult.
- Er is voor de patiënt die net de diagnose MS heeft gekregen, directe opvang ter plekke, bijvoorbeeld door een deskundige op het gebied van MS zoals de MS verpleegkundige.
- Binnen vier weken na de diagnose vindt er een follow-up gesprek plaats.
- In de tussentijd, van het ontvangen van de diagnose tot het follow-up gesprek, kan de patiënt laagdrempelig bellen met de behandelend arts en/of de MS verpleegkundige.
- Mensen die te horen krijgen dat er mogelijk aan MS gedacht wordt, krijgen eveneens toegang tot

goede zorg. Er wordt begeleiding op maat aangeboden, met name voor de psychologische belasting die ze kunnen ervaren door deze diagnose.

3. Tweede mening (second opinion)

Bij de diagnose MS, wordt de patiënt gewezen op de mogelijkheid van een tweede mening door een neuroloog met aandachtsgebied MS.

4. Samenwerking neuroloog en neuroloog met aandachtsgebied MS

Behandelend neuroloog (zonder aandachtsgebied MS) en de neuroloog met aandachtsgebied MS werken samen op verschillende gebieden:

- De neuroloog met aandachtsgebied MS is bij voorkeur als neuroloog verbonden aan een instelling met MS expertise en is aantoonbaar gespecialiseerd in MS.
- De behandelend neuroloog geeft aan de patiënt aan wie zijn of haar collega neuroloog met aandachtsgebied MS is.
- De behandelend neuroloog kan bij de neuroloog met aandachtsgebied MS terecht voor behandeladvies.
- Tijdens de behandeling houdt de behandelend neuroloog laagdrempelig intercollegiaal contact met de neuroloog met aandachtsgebied MS.

Radioloog met expertise MS

In iedere instelling waar mensen met MS worden behandeld is het van belang dat er een radioloog werkzaam is met expertise in de neuroradiologie, met name het aandachtsgebied MS/demyeliniserende aandoeningen. Beoordeling van MRI hersenen in het kader van farmacovigilantie bij de behandeling van mensen met MS die JC virus positief zijn en natalizumab gebruiken, hoort gedaan te worden door een neuroradioloog met expertise op het gebied van radiologische kenmerken van progressieve multifocale leukoencefalopathie.

MRI-scan

In centra waar mensen met MS behandeld worden is het noodzakelijk dat deze beschikken over een MRI-scanner. In de eerste fase van het ziekteproces speelt MRI een belangrijke (ondersteunende) rol bij het stellen van de diagnose alsmede uitsluiten van alternatieve diagnoses. In het vervolg van de ziekte geeft MRI een inschatting van de ziekteactiviteit wat bijdraagt in de overweging om wel/niet te starten met ziektemodulerende middelen. Bij sommige tweedelijns middelen wordt MRI gebruikt als screeningsmethode om eventuele bijwerkingen van deze therapieën te detecteren.

MRI-protocol

Een gedetailleerde beschrijving van welke MRI-sequenties te gebruiken bij de diagnose en monitoring van ziekteactiviteit bij mensen met MS alsmede de inhoud van het radiologisch verslag vallen buiten de scope van de huidige richtlijn. De werkgroep verwijst hiervoor naar het advies uitgebracht door de MAGNIMS studiegroep (Rovira et al.,2015).

Laboratoriumonderzoek

De frequentie en wat er gecontroleerd en nagevraagd dient te worden verschilt tussen de verschillende ziektemodulerende middelen. Voor details van elk betreffend ziektemodulerend middel zie de module '[Relapsing remitting MS](#)'. De SmPC-teksten van de verschillende middelen dient te worden geraadpleegd over de frequentie van laboratorium onderzoek per middel.

Behandelprotocollen voor de verschillende ziektemodulerende middelen

De commissie is van mening dat iedere instelling een behandelprotocol voor de verschillende ziektemodulerende middelen bezit.

Het behandelprotocol geeft minimaal weer:

- Wie verantwoordelijk is voor verschillende taken binnen de behandeling
- Bijwerkingen en behandeling hiervan betreffende het ziektemodulerende middel
- Vervolg afspraken en follow-up

Voorschrijven tweedelijns middelen alleen door neuroloog met expertise in MS

De commissie is van mening dat er voor het starten van een tweedelijns ziektemodulerend middel er altijd overleg plaats moet vinden tussen de behandelend neuroloog en een andere neuroloog met aandachtsgebied MS (deze mag ook uit een ander ziekenhuis zijn).

Overleg tweede neuroloog met expertise in MS

Indien patiënt niet (primair) gezien wordt door een neuroloog met aandachtsgebied MS wordt patiënt gewezen op de mogelijkheid van een tweede mening door een neuroloog met aandachtsgebied MS of voor verdere behandeling verwezen naar deze neuroloog.

Onderbouwing

Achtergrond

Ziektemodulerende middelen mogen in principe door iedere neuroloog worden voorgeschreven. Het is echter de mening van de richtlijnwerkgroep dat de indicatiestelling en evaluatie van ziektemodulerende middelen worden voorgeschreven door een neuroloog met aandachtsgebied MS die kennis en ervaring heeft met het initiëren van de start en vervolgen van ziektemodulerende therapie bij MS.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multipele_sclerose/organisatie_van_zorg_voor_multipele_sclerose/kwaliteitscriteria_pati_r

<https://www.mscnn.nl/wp-content/uploads/2019/06/MS-zorgtraject-.pdf>

Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, De Stefano N, Filippi M, Auger C, Rocca MA, Barkhof F, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Miller D, Montalban X; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*. 2015 Aug;11(8):471-82.

MS-verpleegkundige bij patiënten onder ziektemodulerende medicatie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS of physician assistant MS bij patiënten met ziektemodulerende middelen?

Aanbeveling

Een MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS of physician assistant MS:

- Geeft voorlichting over de effectiviteit, werkingsmechanisme, bijwerkingen, manier van monitoring van ziektemodulerende middelen.
- Coördineert de monitoring van de ziektemodulerende medicatie.
- Bevordert therapietrouw.
- Is dagelijks binnen kantooruren bereikbaar voor vragen van patiënten of er is een alternatief vangnet binnen het behandelteam.
- Werkt samen met behandelend neuroloog en patiënt om te komen tot een gezamenlijk beleid (shared decision making).

Overwegingen

Bespreekt het effect van het gebruik van medicatie in het leven van de patiënt zodat de patiënt een weloverwogen beslissing kan maken over het middel dat het best in zijn/haar leven past.

Onderbouwing

Achtergrond

De behandelend specialist maakt een voorselectie van ziekte modulerende en symptoom bestrijdende behandelingsmogelijkheden, de MS- verpleegkundige geeft een toelichting daarop en geeft de patiënt de mogelijkheid om zelf de medicatie te kiezen indien hij of zij dat wil.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multipele_sclerose/organisatie_van_zorg_voor_multipele_sclerose/kwaliteitscriteria_pati_r

Voorschrijven ziektemodulerende middelen bij MS

Uitgangsvraag

Hoe worden ziektemodulerende middelen bij MS patiënten doelmatig voorgeschreven?

Aanbeveling

Bij patiënten die met ziektemodulerende middelen starten

Schrijf ziektemodulerende middelen doelmatig voor.

Bij patiënten die reeds ziektemodulerende middelen krijgen

Het blind substitueren van geneesmiddelen dient te worden voorkomen.

Uitwisseling tussen het innovator geneesmiddel en vergelijkbare alternatieven met dezelfde chemische/biologische werkzame stof zoals generieke geneesmiddelen, biosimilars of follow-on NBCD's is mogelijk, mits voldaan wordt aan onderstaande voorwaarden.

Uitwisseling van middelen met dezelfde chemische werkzame stof en die na beoordeling van het CBG geclusterd zijn binnen hetzelfde Geneesmiddelen Vergoedingssysteem (GVS) is mogelijk, mits voldaan wordt aan onderstaande voorwaarden.

De voorwaarden ten aanzien van uitwisseling zijn:

- de patiënt is geïnformeerd over de beschikbaarheid van een vergelijkbaar alternatief;
- de arts heeft de patiënt over de voor- en nadelen van het vergelijkbare alternatieve middel zowel schriftelijk als mondeling geïnformeerd;
- de patiënt heeft de juiste instructies voor gebruik gekregen;
- de arts monitort de patiënt conform de wetenschappelijke productinformatie (SMPC) van het vergelijkbare alternatief;
- de arts legt de effectiviteit, veiligheid en monitoring van het vergelijkbare alternatief in het patiëntendossier vast.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

De werkgroep is van mening dat met de komst van generieke middelen met een identieke chemische samenstelling, biologicals en follow-on NBCD's die bewezen vergelijkbaar zijn met het innovator geneesmiddel uitwisseling tussen deze middelen en het innovator middel overwogen dient te worden omdat hierdoor de mogelijkheid bestaat tot het doelmatig voorschrijven van ziektemodulerende middelen bij mensen met MS zonder dat er sprake is van verlies aan kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van de behandeling.

Kosten en middelen

Het voorschrijven van generieke geneesmiddelen, biosimilars of NBCD's kan bijdragen aan kostenbeheersing in de zorg.

Professioneel perspectief

Bij patiënten die met ziektemodulerende middelen starten kan vanuit financiële overwegingen gekozen worden voor behandeling met een generiek middel, biosimilar of follow-on non-biological complex drug.

Bij patiënten die ziektemodulerende middelen krijgen

Het omzetten van patiënten van een innovatorproduct op een biosimilar (of vice versa) kan leiden tot onrust en subjectieve bijwerkingen bij de patiënt. Goede communicatie en begeleiding met betrekking tot de omzetting is essentieel en hiervoor dient dan ook tijd beschikbaar te zijn. Daarbij kan gebruik worden gemaakt van de aanbevelingen uit de NVZA Toolbox Biosimilars (link: https://nvza.nl/wp-content/uploads/2017/04/NVZA-Toolbox-biosimilars_7-april-2017.pdf).

Voor de uitwisseling tussen het innovator geneesmiddel en vergelijkbare alternatieven met dezelfde chemische/biologische werkzame stof zoals generieke geneesmiddelen, biosimilars of follow-on NBCD's wordt verwezen naar Handleiding Geneesmiddelsubstitutie van de KNMP.

Voor de uitwisseling van middelen met dezelfde werkzame stof wordt verwezen naar Standpunt CBG over voorschrijven van biosimilars (<https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/03/31/standpuntcbg-over-voorschrijven-van-biosimilars>) of <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-originele-biologische-medicijnen-en-biosimilars/extra-medische-informatie-voor-zorgverleners>.

Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)

Indien er sprake is van de mogelijkheid van uitwisseling van een innovator geneesmiddel naar een generiek middel, biosimilar of follow-on NBCD dan dient de behandelend neuroloog de patiënt te informeren over deze mogelijkheid en de voor- en nadelen te bespreken. Bovendien zal de apotheker van de leverende apotheek in overleg met de patiënt gaan over voorgestelde substitutie. Na uitwisseling van medicatie vindt monitoring plaats volgens de wetenschappelijke productinformatie van het vergelijkbare alternatief (innovator middel) en zoals vastgelegd in een (lokaal) protocol.

Het effect, veiligheid en monitoring wordt net als bij alle andere therapieën vastgelegd in het dossier van de patiënt.

Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Rationale van de aanbeveling(en)

Leidend bij het opstellen van deze aanbevelingen is het streven om middels doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen bij te dragen aan kostenbeheersing in de zorg. Hierbij gelden enkele voorwaarden ten aanzien van uitwisseling tussen het innovator middel en vergelijkbare alternatieven met dezelfde chemische/biologische werkzame stof. Namelijk, de patiënt is goed geïnformeerd over beschikbaarheid van een vergelijkbaar alternatief waarbij zorgverlener en patiënt goed geïnformeerd zijn over de voor- en nadelen

van de verschillende middelen met de daarbij horende instructies ten aanzien van gebruik en dat op de juiste manier de patiënt door de zorgverlener gemonitord wordt. Al deze informatie dient vastgelegd te worden in het patiëntendossier.

Onderbouwing

Achtergrond

Met het beschikbaar komen van generieke middelen, biosimilars en “follow-on non-biological complex drugs” (NBCD’s) voor de behandeling van MS, en het clusteren van preparaten binnen het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) die dezelfde werkzame stof bevatten, komen er vragen op over de inwisselbaarheid van het innovator geneesmiddel en generieke middel, middelen met dezelfde stofnaam, biosimilar of follow-on NBCD. In lijn met het standpunt van Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft de richtlijnwerkgroep MS in samenspraak met het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie hieronder zijn standpunt geformuleerd.

De introductie van deze middelen kunnen bijdragen aan doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen met als uiteindelijk doel kostenbeheersing in de zorg (Uitdehaag et al., 2017).

Definities:

- Innovator geneesmiddel (Specialité):
Het referentiegeneesmiddel
- Generiek middel:
Een generiek geneesmiddel is gebaseerd op een al eerder goedgekeurd medicijn (het referentiegeneesmiddel) waarvan de beschermperiode (het patent) is verstreken. Het generiek middel is volledig gelijkwaardig, maar niet altijd helemaal gelijk aan het referentiegeneesmiddel:
 - Het bevat dezelfde hoeveelheid werkzame stof als het origineel.
 - Het wordt in dezelfde doseringen gebruikt als het origineel.
 - Het wordt doorgaans op dezelfde manier toegediend als het origineel, bijvoorbeeld als tablet, capsule of injectievloeistof.
 - Er kunnen andere hulpstoffen zijn gebruikt.
 - De zoutvorm van de werkzame stof kan anders zijn.
 - De kleur/vorm kan verschillen.
- Biosimilar:
Een biosimilar is een biologisch geneesmiddel dat een versie bevat van een actief bestanddeel van een reeds goedgekeurd biologisch geneesmiddel binnen Europa (‘het referentieproduct’). Voor elke biosimilar dient op basis van uitvoerig vergelijkend onderzoek gelijkheid ten opzichte van het referentieproduct te worden aangetoond op het gebied van kwaliteit, biologische activiteit, veiligheid en werkzaamheid.
- Follow-on non-biological complex drugs (NBCD’s):
Non-biological complex drugs (NBCD’s) zoals glatirameeracetaat zijn, evenals biologicals, een complexe, heterogene mix van polypeptiden waarbij het productieproces een bepalende factor is voor de exacte samenstelling en kwaliteit van een NBCD. Vanwege de complexiteit van NBCD’s kan niet met volledige zekerheid gezegd worden dat de follow-on NBCD 100% identiek is aan het innovator

geneesmiddel. Op basis van wetenschappelijke studies is wel aangetoond dat de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid vergelijkbaar kunnen zijn.

Zoeken en selecteren

Niet van toepassing. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van standpunt van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-07-2020

Laatst geautoriseerd : 03-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

CBG: [HYPERLINK "https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-originele-biologische-medicijnen-en-biosimilars/extra-medische-informatie-voor-zorgverleners"](https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-originele-biologische-medicijnen-en-biosimilars/extra-medische-informatie-voor-zorgverleners) <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-originele-biologische-medicijnen-en-biosimilars/extra-medische-informatie-voor-zorgverleners> (bezocht 18092019)

KNMP: Handleiding Geneesmiddelsubstitutie

Uitdehaag Bernard, Gisela Kobelt, Jenny Berg, Daniela Capsa, Johan Dalén, European Multiple Sclerosis Platform. New Insights Into the Burden and Costs of Multiple Sclerosis in Europe: Results for the Netherlands. *Mult Scler*, 23 (2_suppl), 117-129 Aug 2017

Symptomatische behandeling van MS

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Consultvoering bij een patiënt met functioneringsproblemen
- Diagnostiek van de gevolgen van MS
- Behandeling van de gevolgen van MS
- Leefstijl
- Arbeidsparticipatie
- Social participatie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Consultvoering bij een MS patiënt met functioneringsproblemen

Uitgangsvraag

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Welke onderwerpen dienen besproken te worden bij een consult over problemen in het dagelijks functioneren van een patiënt met MS?
- Welke generieke principes dienen bij het bespreken van een revalidatiebehandeling en het verwijzen van een patiënt met MS toegepast te worden?
- Hoe waarborg je aandacht voor seksuele gezondheid?

Aanbeveling

Vraag de speciële anamnese op een semi-gestructureerde wijze uit en vraag minimaal naar de volgende onderwerpen:

- Cognitieve klachten (zie de module [Cognitieve revalidatie bij MS](#)).
- Psychische klachten (depressie, angst, verwerking) en psychosociale problemen (zie de module [Diagnostiek \(psycho\)sociale problemen](#)).
- Vermoeidheid (zie de module [Diagnostiek van vermoeidheid](#)).
- Gezichtsvermogen.
- Spreken.
- Slikken (zie de module [Behandeling van dysfagie](#)).
- Arm/handfunctie (coördinatie, tremor, kracht, conditie, spasticiteit, gevoel).
- Mictie/defaecatie/seksuele functies.
- Lopen (balans, coördinatie, kracht, conditie, spasticiteit, gevoel, vallen).
- Pijn.
- Decubitus.
- Draagkracht/draaglast mantelzorger/systeem.
- Seksuele gezondheid.

Vraag het dagelijks functioneren uit aan de hand van de hoofdstukken van de International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF):

- Leren en toepassen van kennis.
- Algemene taken en eisen.
- Communicatie.
- Mobiliteit.
- Zelfverzorging.
- Huishouden.
- Tussenmenselijke interacties en relaties.
- Belangrijke levensgebieden.
- Betaald werk, sociaal en burgerlijk leven.

Formuleer de revalidatiediagnose en de functionele prognose aan de hand van het ICF-model.

Stel een revalidatiebehandelplan op uitgaande van de hulpvraag van de patiënt.

Pas bij het opstellen van een revalidatiebehandelplan de principes van gedeelde besluitvorming *Shared Decision Making*, het stellen van doelen (*Goal Setting*) en 'stepped care' toe.

Heb structureel en proactief aandacht voor seksuele gezondheid, door:

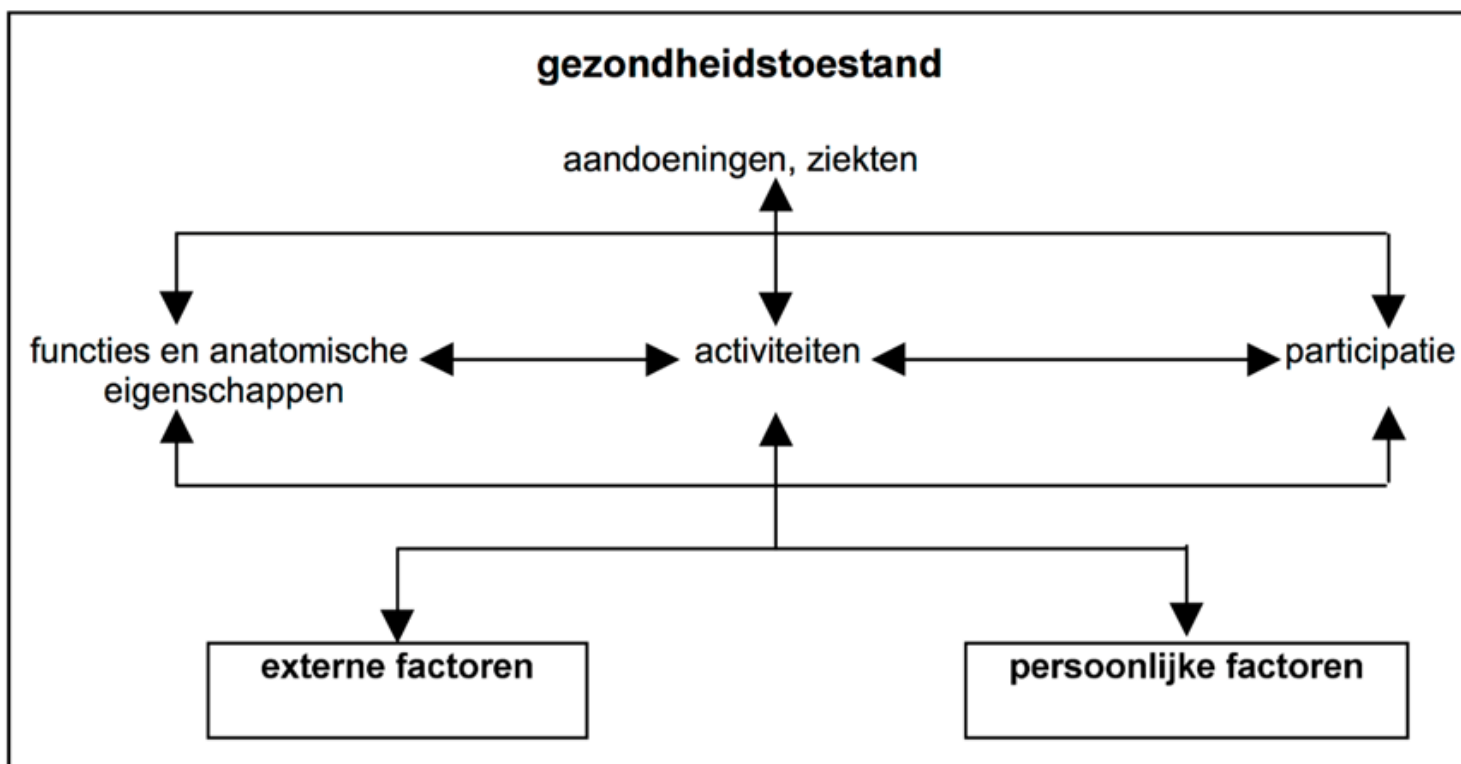
- Gebruik te maken van het PLISSIT-model.
- Als neuroloog en/of de revalidatiearts de seksuele gezondheid te adresseren, in ieder geval in de diagnostische/acute fase.
- Als MS-verpleegkundige, als spil in de hulpverlening, op gezette tijden (proactief en structureel) gedurende het gehele ziekteverloop aandacht aan seksuele gezondheid te besteden.
- Bij complexe vraagstukken over de seksuele gezondheid te verwijzen naar een gecertificeerd seksuoloog NVVS.

Overwegingen

Revalidatie bij MS

De Europese organisatie Rehabilitation in MS (RIMS) definieert revalidatie als *"a highly individualised education and adaptation process to gain maximum activity and participation"*. Belangrijk onderdeel van de revalidatie is de functionele diagnostiek, prognostiek en behandeling van patiënten met problemen van motoriek en/of cognitie, waarbij het doel voor de patiënt optimale zelfredzaamheid, eigen regievoering en maatschappelijke participatie is.

In de revalidatie wordt gebruik gemaakt van de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) ontwikkelde International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF, zie figuur 1). Deze classificatie wordt gebruikt om individuele gevolgen van ziekte voor het dagelijks functioneren te beschrijven ten tijde van een consult (revalidatiediagnose) en in te schatten hoe het functioneren in de (nabije) toekomst zal zijn (functionele prognose) al dan niet als gevolg van de ingezette (revalidatie)behandeling. Persoonlijke, sociale en omgevingsgebonden factoren, die van invloed kunnen zijn, zijn een onlosmakelijk onderdeel van de revalidatiediagnostiek.



Figuur 1 De International Classification of Functioning and Health (ICF)

Zowel de revalidatiediagnose als de functionele prognose zijn nodig om een individueel revalidatiebehandelplan op te stellen. Daarnaast zijn de hulpvraag van de patiënt, en haar of zijn belastbaarheid, voorkeuren en prioriteiten sterk medebepalend voor dit plan. Dit komt tot uiting in het samen met de patiënt bepalen van de revalidatiedoelen; een optimaal revalidatieplan is gebaseerd op voor de patiënt betekenisvolle doelen. Bij de uitvoering van het plan dient vervolgens rekening gehouden te worden met de manier waarop de patiënt zich het beste nieuwe vaardigheden eigen maakt (leerstijl), de manier van coping van de patiënt, hoe de patiënt reageert op behandeling, op welke manier de behandeling het beste te combineren is met het dagelijks leven van de patiënt en waar de behandeling het beste kan plaatsvinden.

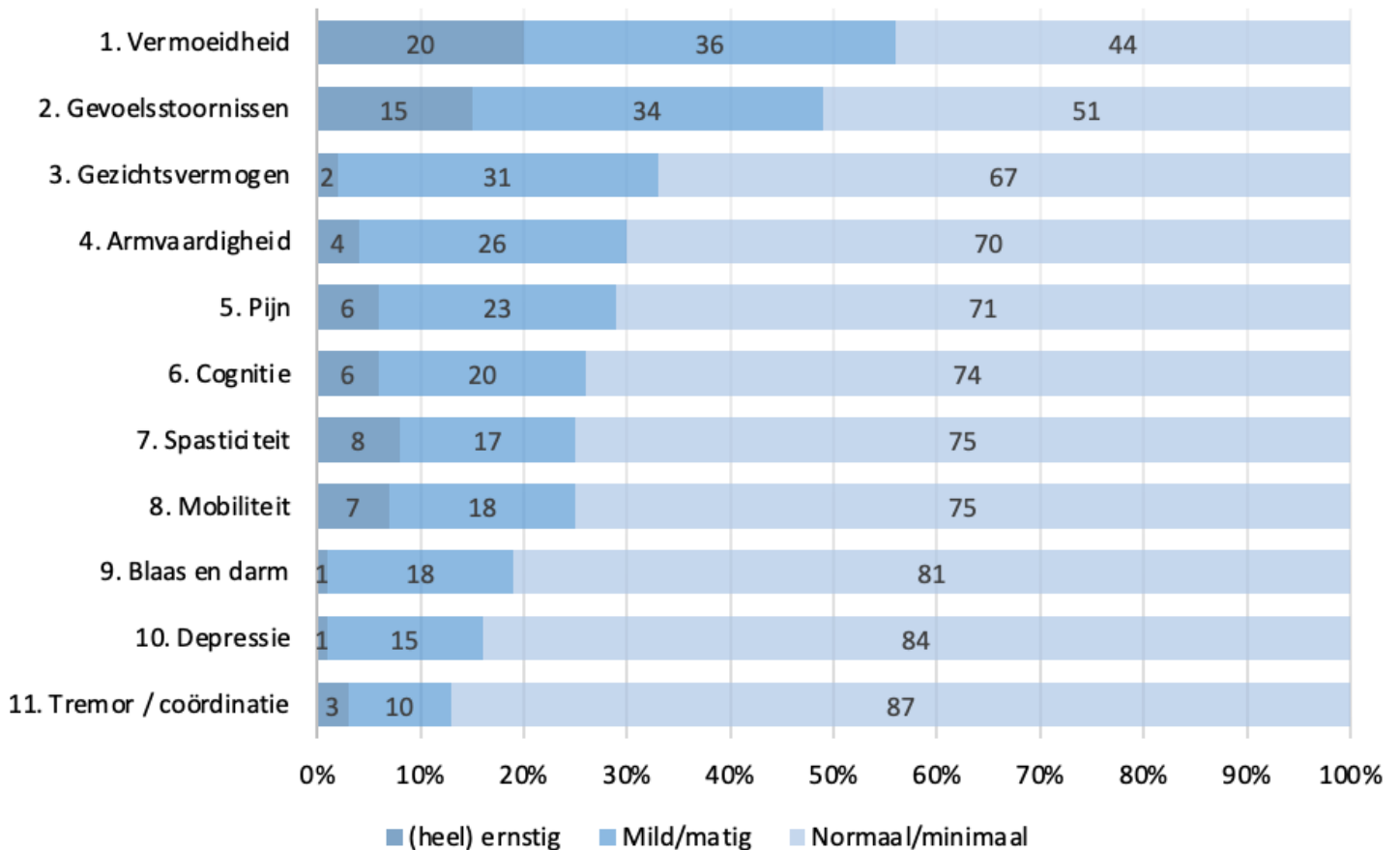
Revalidatie kan geboden worden in diverse settings, zoals eerstelijnsrevalidatie, medisch specialistische revalidatie en geriatrische revalidatiezorg. De keuze is afhankelijk van de complexiteit en samenhang van de problemen en de mate van revalideerbaarheid.

Veel voorkomende problemen

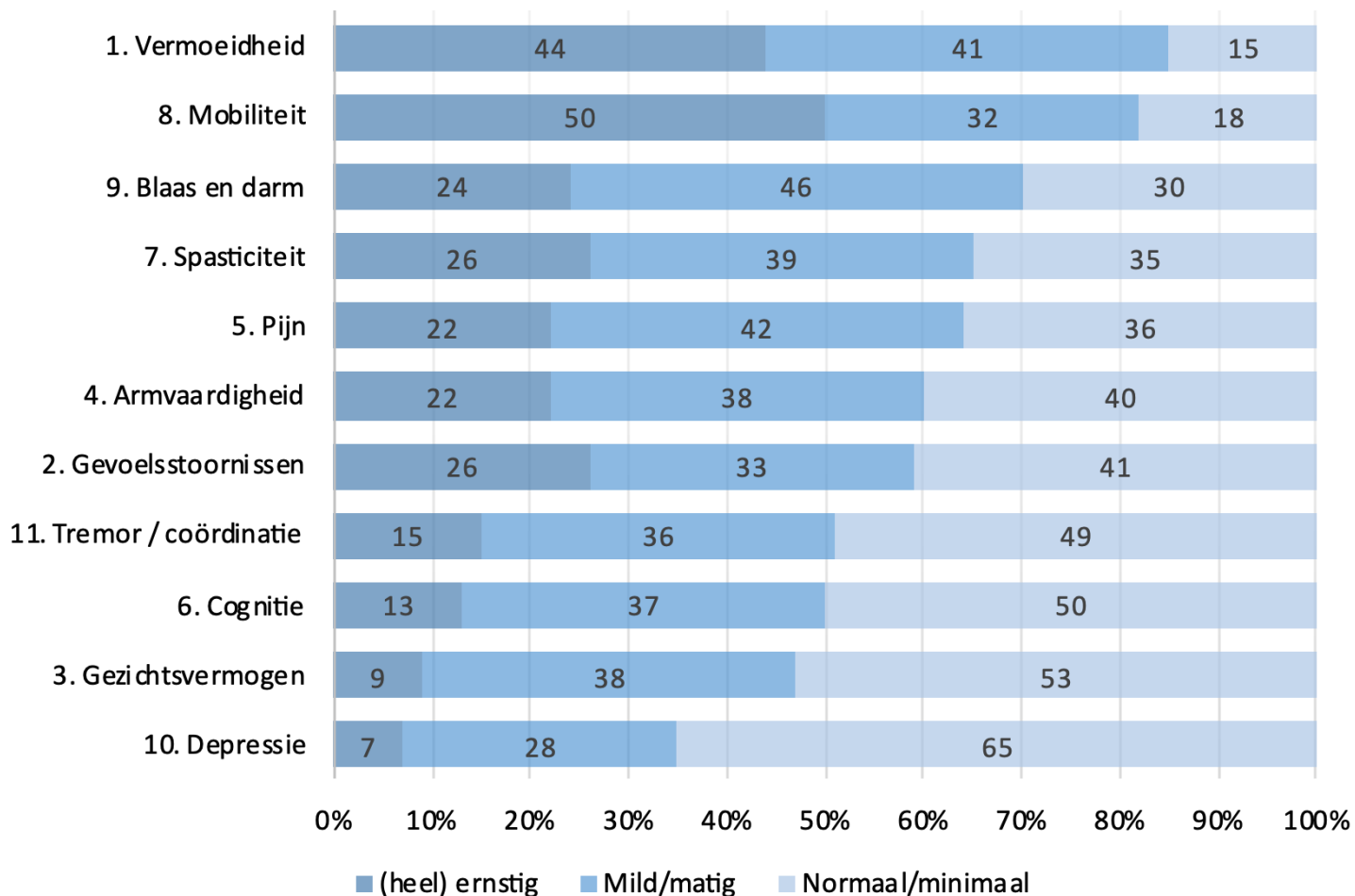
De revalidatie van patiënten met MS is complex vanwege de grote diversiteit aan symptomen die in verschillende combinaties kunnen optreden en die bovendien kunnen wisselen in de loop van de tijd. In een groot register waaraan ruim 35.000 patiënten met MS vrijwillig deelnamen (NARCOMS register, <https://www.narcoms.org>) is aan de hand van vragenlijsten informatie verzameld over de door patiënten ervaren ernst van 11 veel voorkomende problemen bij MS (vermoeidheid, cognitie, gezichtsvermogen, handfunctie, mobiliteit, blaas- en darmproblemen, gevoelsproblemen, spasticiteit, pijn, depressie, en tremor/coördinatieproblemen) en het verloop van deze problemen in de tijd (Kister, 2013). Figuur 2 geeft de resultaten van dit onderzoek samenvattend weer. Vermoeidheid is en blijft gedurende het hele ziekteverloop

de meest voorkomende klacht. Uit de figuur blijkt dat alle problemen in ernst toenemen met voorschrijdende ziekteduur en dat er een verschuiving ontstaat in de relatieve frequentie van voorkomen. Hoewel de lijst weloverwogen tot stand gekomen is, ontbreekt helaas informatie over een aantal belangrijke domeinen, zoals seksuele gezondheid, spreken en slikken (zie de modules [Dysfagie](#) en [Dysartrie](#)).

MS SYMPTOMEN: EERSTE JAAR



MS SYMPTOMEN: 30 JAAR



Figuur 2 Veel voorkomende problemen bij MS in het eerste jaar en na een ziekteduur van 30 jaar

Twee onderzoeksgroepen hebben door middel van een evidence-based en formeel consensus proces bij zorgverleners onderzocht welke ICF-items relevant zijn voor patiënten met / behandeling van MS (Khan, 2007; Coenen, 2011). De uitgebreide versies van deze sets bevatten 138 en 144 items; de verkorte versies van deze sets bestaan uit 19 en 30 items. Tabel 1 toont het resultaat van de gecombineerde verkorte sets. Er is ruime overlap van de door de patiënten genoemde problemen en de door zorgverleners geselecteerde ICF-items.

Tabel 1 ICF kernsets zoals bepaald door zorgverleners

Bodyfunctions	Activity and participation	Environmental factors
<ul style="list-style-type: none"> • Higher level cognitive functions • Urination functions • Energy and drive functions • Seeing function • Gait pattern functions • Muscle power functions • Exercise tolerance functions • Sexual functions • Attention function • Memory function • Control of voluntary movement functions • Emotional functions • Sensation of pain 	<ul style="list-style-type: none"> • Focusing attention • Solving problems • Hand and arm use • Walking • Moving around • Toileting • Transferring oneself • Recreation and leisure • Intimate relationships • Carrying out daily routine • Maintaining a body position • Changing basic body position • Fine hand use • Eating • Family relationships • Remunerative employment 	<ul style="list-style-type: none"> • Immediate family and friends • Health professionals • Individual attitudes of close family members • Health services, systems and policies • Products or technology for personal use in daily living • General social support services, systems and policies

Raadpleeg <https://class.whofic.nl/browser.aspx?scheme=ICF-nl.cla> voor een definitie en omschrijving van de begrippen.

Checklist anamnese naar dagelijks functioneren bij MS

Doordat deze veelvoorkomende problemen in verschillende combinaties kunnen voorkomen en met elkaar kunnen interacteren, is het in kaart brengen van het functioneren van een patiënt met MS complex. Naast inhoudelijke kennis over deze veelvoorkomende problemen is gedegen anamnesetechniek nodig om in de individuele zorg te bepalen in hoeverre deze problemen voor *deze* patiënt relevant zijn, waarom dat zo is en welke gevolgen dit zou moeten hebben voor de in te zetten revalidatiebehandeling. Omdat juist deze individuele betekenis belangrijk is, volstaat het niet om alleen vast te stellen of een bepaald probleem wel of niet aanwezig is. Vandaar dat een semigestructureerde manier van gespreksvoering het meest aangewezen is. Tabel 2 bevat een praktisch toepasbare gespreksleidraad die gevolgd kan worden bij een (hetero)anamnese gericht op het dagelijks functioneren van patiënten met MS. Vanwege de veranderingen die in de loop van de ziekte kunnen optreden, is het aan te bevelen het dagelijks functioneren met enige regelmaat, bijvoorbeeld jaarlijks, uit te vragen.

Tabel 2 Checklist anamnese dagelijks functioneren bij MS

Onderdeel	Toelichting
Voorgeschiedenis	Wanneer diagnose MS, type MS, schubs, comorbiditeit
Medicatie en zorggebruik	Immuunmodulerende therapie, overige medicatie (polyfarmacie), hulpmiddelen, voorzieningen en aanpassingen, betrokken hulpverleners
Sociale anamnese	Gezinssamenstelling, woning, opleiding, werk, vervoer (rijbewijs, auto, fiets, OV)
Hulpvraag	Formuleren op het gebied van activiteiten en participatie
Speciële anamnese	Cognitieve klachten, psychische klachten (depressie, angst, verwerking), vermoeidheid, gezichtsvermogen, spreken, slikken, arm/handfunctie (coördinatie, tremor, kracht, spasticiteit, gevoel), mictie/defaecatie, seksuele gezondheid, lopen (balans, coördinatie, kracht, conditie, spasticiteit, gevoel, vallen), pijn, decubitus, belasting mantelzorger/systeem
Niveau van functioneren	Leren en toepassen van kennis, algemene taken en eisen, communicatie, mobiliteit, zelfverzorging, huishouden, tussenmenselijke interacties en relaties, belangrijke levensgebieden, betaald werk, sociaal- en burgerlijk leven

Generieke aspecten van een revalidatiebehandeling

In de verschillende modules wordt per (afgebakende) uitgangsvraag ingegaan op het bewijs voor verschillende problemen in het functioneren. In deze paragraaf worden belangrijke generieke aspecten van een revalidatiebehandeling toegelicht, omdat deze ook gelden voor de revalidatie van patiënten met MS.

Zoals hierboven genoemd is het algemene doel van revalidatie om te komen tot een voor de patiënt optimale zelfredzaamheid, eigen regievoering en maatschappelijke participatie zoals bijvoorbeeld het kunnen behouden van werk. Om dit doel te bereiken is het belangrijk om aan te sluiten bij de behoefte van de individuele patiënt. Dit wordt geborgd door bij het opstellen van een revalidatieplan uit te gaan van de *hulpvraag* van de patiënt, waarbij deze hulpvraag veelal geformuleerd wordt op het activiteiten- en/of participatieniveau van de ICF. Tegelijkertijd is er ook input vanuit de zorgverlener in de vorm van de *functionele diagnose en prognose*, en *kennis over de verschillende behandel-effecten* (zoals in de andere modules of andere richtlijnen beschreven). Door gedeelde besluitvorming (*shared decision making*) dienen beide perspectieven verenigd te worden om te komen tot een revalidatiebehandelplan dat gebaseerd is op zo specifiek mogelijk geformuleerde doelen (*goal setting*). In een recente systematische review wordt bevestigd dat het stellen van doelen (*goal setting*) en gedeelde besluitvorming een belangrijk onderdeel zijn van de revalidatie, waarbij wel opgemerkt wordt dat het proces van gedeelde besluitvorming verder verbeterd kan worden (Rose, 2017). Het is aannemelijk dat deze laatste opmerking ook voor de Nederlandse situatie geldt. Ook voor de revalidatie van patiënten met MS wordt het belang van gedeelde besluitvorming en het stellen van doelen onderschreven (Playford, 2019).

In Nederland wordt revalidatie in verschillende vormen aangeboden: eerstelijns revalidatie, medisch specialistische revalidatie in ziekenhuizen of revalidatiecentra en geriatrische revalidatie zorg. Bij het opstellen van een revalidatieplan worden de principes van '*stepped care*' (getrapte zorg) toegepast; afhankelijk van de

mate van complexiteit en onderlinge samenhang van de problemen wordt bepaald welke vorm van revalidatie het best passend is. Het toepassen van het adagium 'dichtbij als het kan, ver weg als het moet' kan deze keuze ondersteunen.

Seksuele gezondheid

Seksuele gezondheid wordt gezien als een centraal aspect in het menselijk leven en wordt beïnvloed door zowel biologische, psychologische als sociale factoren. Mensen met een chronische ziekte of lichamelijke beperking hebben een veel grotere kans op problemen met hun seksuele gezondheid dan de algemene bevolking. Wie MS beschouwt vanuit het perspectief van de ICF (RIVM, 2002) ziet dat vele symptomen direct of indirect van invloed zijn op de seksuele gezondheid van de patiënt, en zijn/haar eventuele partner (Bolle, 2008). Dit impliceert dat deze groep ook vaker behoefte zal hebben aan hulp bij seksuele problemen (Kedde, 2012).

Seksuele disfunctie bij MS komt bij mannen tussen de 64% en 91%, en bij vrouwen tussen de 45% en 80% voor, en draagt bij aan een aanzienlijke ziektelast (onderzoek in Nederland (Vermote, 2008)). Problemen met seks komen ook al voor bij lichte vormen van MS, soms zelfs als eerste verschijnsel (Gianotten, 2009). De problematiek wordt in ongeveer de helft van de gevallen onderschat en/of niet geadresseerd (Marck, 2016; Zorzon, 1999).

Het is evident dat MS direct door zenuwgeleidingsschade opwindingsstoornissen kan geven (bij mannen erectiele disfuncties, bij vrouwen verminderde prikkelgevoeligheid van de clitoris) en indirect door bijkomende fysieke, cognitieve, emotionele en sociale problemen. Gebrek aan seksuele interesse (41,8% van de vrouwen) en problemen met erectie (40,7% van de mannen) komen het meest voor (Marck, 2016). Seksuele problemen strekken zich uit naar zin/motivatie voor seks, seksuele opwinding en het tot orgasme kunnen komen. Bij mannen komen daarbij problemen met de zaadlozing en bij vrouwen met name pijnklachten. Naast seksuele functiestoornissen moet er oog zijn voor de impact op relatievorming, toekomstbeeld, kinderwens, vruchtbaarheid en zwangerschap.

Seksuele gezondheid, waaronder het seksuele welbevinden van de MS-patiënt en diens eventuele partner, is een belangrijk aspect van het menselijke leven. Het is van belang dit onderwerp in de revalidatiebehandeling te adresseren (Kruijver, 2015). Dit begint met het expliciet laten merken dat MS logischerwijs vragen en problemen met zich meebrengt op relationeel en seksueel vlak. Veel patiënten zullen daar, ongeacht leeftijd of ziekte-ernst, mee bezig zijn. De patiënt moet daarom in de gelegenheid worden gesteld aan te geven of zijn/haar seksuele gezondheid een bron van zorg is en zo ja, welke hulp dan in de rede ligt. Alle bij de revalidatie van patiënten met MS betrokken disciplines delen de verantwoordelijkheid om vragen en zorgen ten aanzien van de seksuele gezondheid te bespreken en de seksuele gezondheid van de patient te bevorderen. Echter, om te voorkomen dat deze gedeelde verantwoordelijkheid onder disciplines resulteert in geen verantwoordelijkheid nemen, adviseren wij dat de neuroloog en indien betrokken de revalidatiearts in ieder geval in de diagnostische/acute fase het thema seksuele gezondheid adresseert, en dat de MS-verpleegkundige, als spil in de hulpverlening, op gezette tijden (proactief en structureel) gedurende het gehele ziekteverloop aandacht aan seksuele gezondheid besteedt.

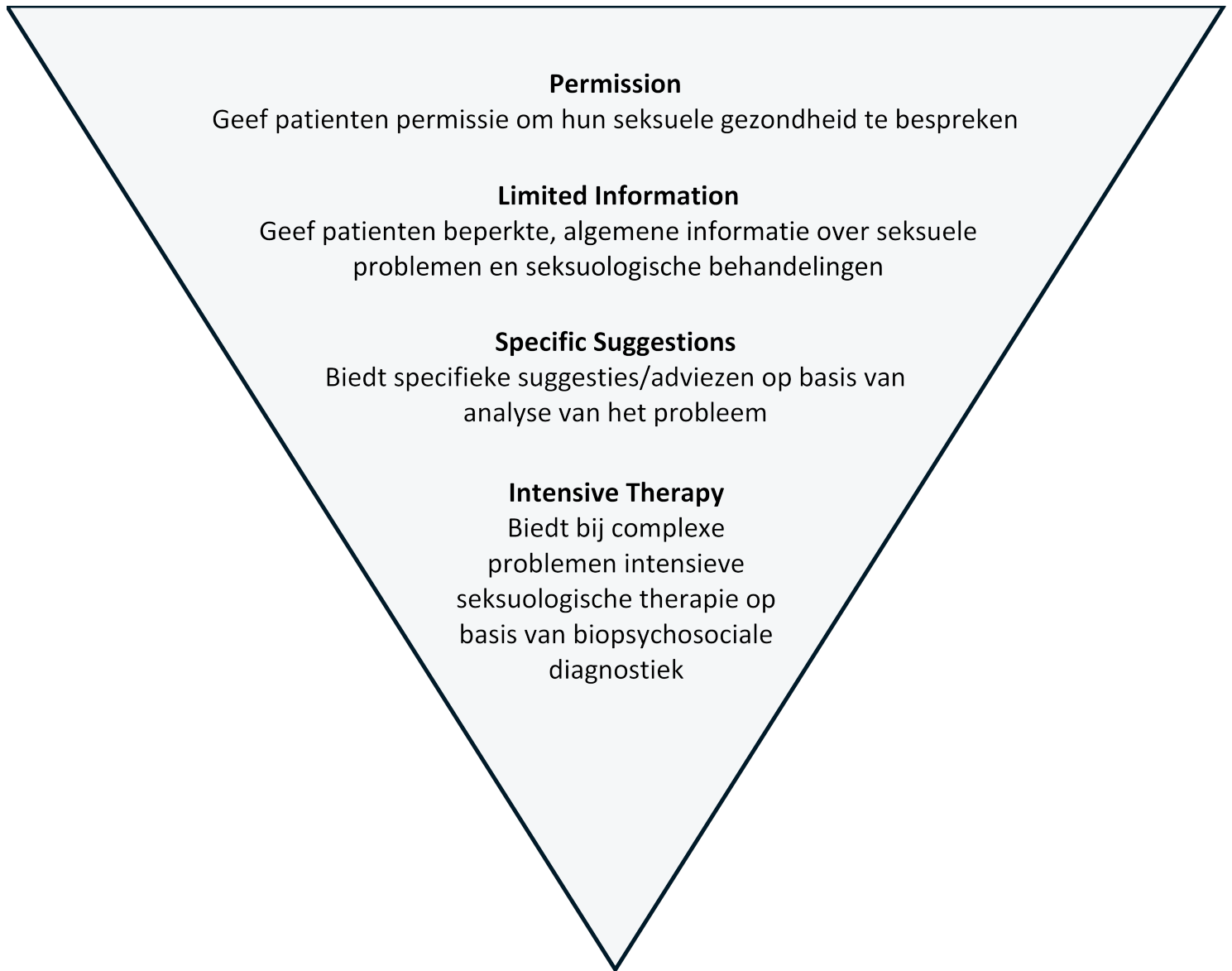
Het bespreekbaar maken betekent op de eerste plaats dat men aan de patiënt de boodschap afgeeft dat men weet dat de seksuele gezondheid vragen/zorgen kan opleveren en dat men bereid is deze hulpvraag te onderkennen en desgewenst aandacht te geven. Afhankelijk van de aard en diepgang van de hulpvraag dient een passende discipline te worden ingeschakeld die een adequaat hulpaanbod kan formuleren. Voor complexe vraagstukken, waarin zowel biologische, psychologische als sociaal-relatieve factoren interacteren, is verwijzing naar een gecertificeerd seksuoloog NVVS vereist.

Voor de borging van structurele (in een structuur opgenomen, terugkerende) en proactieve (niet afwachtende) aandacht voor seksuele gezondheid wordt zowel in de bij MS-zorg betrokken instellingen, als individueel door medici, paramedici en behandelaren, gebruik gemaakt van het PLISSIT-model (Annon, 1974; Kruijver, 2015). Hoewel dit model gebruikt kan worden als gespreksmodel (van algemeen naar specifiek), is het met name bedoeld als model om interventies met betrekking tot seksuele gezondheid te organiseren. Als interventiemodel geeft het antwoord op de vraag: wie doet wat wanneer? Het waarborgt daarbij een stepped-care aanpak, die aansluit bij zowel preventie- als behandelingsdoelen.

Indien er (nog) geen hulpvraag is, verwijst naar de patiënten folder van de Rutgersstichting, "Multiple Sclerose (MS) en seksualiteit" via www.seksualiteit.nl Of: naar de website van het Nationaal MS fonds: <https://nationaalmsfonds.nl/leven-met-ms/ms-en-intimiteit/>

Indien er wel een hulpvraag is met betrekking tot seksuele gezondheid beschrijf deze in concrete termen aan de hand van het ICF-model. Functionele problemen (denk aan: urogenitale functies, seksuele functies, sensorische functies, pijn, spraak, bewegingssysteem). Naast problemen op het niveau van activiteiten (bijv. mobiliteit: spasmen, houdingen; zelfverzorging: intieme hygiëne, kleding, zich aantrekkelijk voelen) en/of participatie (bijv. intermenselijke relaties: ongelijkwaardigheid in partnerrelatie, communicatieproblemen, ondersteuning gewenst in de vorm van seksuele dienstverlening). Stel een revalidatiebehandelplan op uitgaande van de hulpvraag van de patiënt (en/of evt. partner) en de mogelijkheden van het multidisciplinaire team. Pas hierbij de principes toe van de methodes "shared decision making", "goal setting" en "stepped care".

Het is vanzelfsprekend wenselijk dat scholing op het gebied van seksuele gezondheid structureel wordt aangeboden en bijgehouden, zodat de vereiste competenties en vaardigheden beschikbaar zijn en blijven (bespreekbaar maken, kennis en vaardigheden, behandel- en interventiemogelijkheden, rapportage en verslaglegging).



Figuur 3 PLISSIT-model. Het acromiem PLISSIT staat voor Permission (oftewel permissie geven), Limited Information (oftewel beperkte informatie geven), Specific Suggestions (oftewel specifieke suggesties geven) en Intensive Therapy (oftewel intensieve therapie geven). Men stelt zich het PLISSIT als een trechter-model, van algemeen naar specifiek.

De eerste stap (Permission/Permissie geven) wordt door alle disciplines uitgevoerd (men laat merken het vanzelfsprekend te vinden dat patiënten vragen/zorgen ten aanzien van seksualiteit kunnen hebben).

De tweede stap (Limited Information/Beperkte informatie) wordt uitgevoerd door disciplines die weet hebben van het ziektebeeld en die, zonder de persoon te hoeven kennen, informatie kunnen geven (denk aan zorgverleners die bekend zijn met de gevolgen van verschillende ziektebeelden op de seksualiteit (zoals verpleegkundig specialisten, maatschappelijk werkenden, ergotherapeuten, fysiotherapeuten etc.).

De derde stap (Specific Suggestions/Specifieke Suggesties) wordt uitgevoerd door die disciplines die, aan de hand van de hulpvraag van de patiënt, op basis van een biopsychosociale analyse van de bijzondere omstandigheden van de betreffende patiënt, een gericht praktisch advies kunnen geven (bijvoorbeeld een betrokken fysiotherapeut, ergotherapeut of verpleegkundige die in staat is een

biopsychosociale analyse te maken). Door het behandelteam pragmatisch in te zetten kan complexe problematiek worden voorkomen. De vierde stap (Intensive Therapy/Intensieve Therapie) is geboden als er sprake is van een complex probleem met betrekking tot de seksuele gezondheid. Vaak is de lijdensdruk bij de patiënt en/of de partner hoog en is er een urgente hulpvraag. Afhankelijk van de vraag die op de voorgrond ligt na biopsychosociale analyse wordt gekozen voor passende specialistische expertise: patiënt (en/of eventuele partner) wordt verwezen naar de seksuoloog NVVS, een medisch specialist of psycholoog.

Onderbouwing

Achtergrond

Hoewel patiënten met MS regelmatig in contact komen met zorgverleners, bleek tijdens de Invitational conference (zie verslag van de Invitational in de bijlagen) dat problemen in het dagelijks functioneren niet altijd tijdig genoeg worden opgemerkt. De aanwezigen waren van mening dat tijdige signalering van functioneringsproblemen tot betere zorg en counseling kan leiden, omdat de (revalidatie)behandelmogelijkheden eerder met de patiënt kunnen worden besproken en - desgewenst - worden gestart.

Samenvatting literatuur

Er is voor deze module niet systematisch gezocht naar literatuur, omdat het al bekend is welke klachten bij patiënten met MS voor kunnen komen en in welke mate (zie ook de overwegingen). Daarnaast zijn de richtlijnen met betrekking tot de generieke principes bekend en toegespitst op de Nederlandse situatie. De adviezen zijn daarom gebaseerd op expert opinion en good clinical practice.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Annon, J.S. The Behavioral Treatment of Sexual Problems. Mercantile Printing, Honolulu (HI) 1974: 43-47.
- Bolle G. Ziekte van Multiple Sclerose. In: Gianotten WL, Meihuizen-de Regt MJ, van Son-Schoones N, editors. Seksualiteit bij ziekte en lichamelijke beperking. Assen: Koninklijke Van Gorcum; 2008. pp. 355-361.
- Coenen M, Cieza A, Freeman J, et al. The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference. J Neurol. 2011;258(8):1477-1488. doi:10.1007/s00415-011-5963-7.
- Gianotten WL, Sanders EACM en Zwanikken CP. Multiple Sclerose en seksuologie. Academic Pharmaceutical Productions BV, Culemborg, 2009.
- Kedde H, van de Wiel H, Schultz WW, Vanwesenbeeck I, Bender J. Sexual health problems and associated help-seeking behavior of people with physical disabilities and chronic diseases. J Sex Marital Ther. 2012;38(1):63-78. doi: 10.1080/0092623X.2011.569638. PMID: 22268982.
- Kister I, Bacon TE, Chamot E, et al. Natural history of multiple sclerosis symptoms (published correction appears in Int J MS Care. 2014 Winter;16(4):170). Int J MS Care. 2013;15(3):146-158. doi:10.7224/1537-2073.2012-053.
- Khan F, Pallant JF. Use of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) to identify preliminary

comprehensive and brief core sets for multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2007;29(3):205-213.

doi:10.1080/09638280600756141.

Kruijver E, Bender JL, Meesters JJL, "Ja! Seks kan gerevalideerd worden!" Revalidatieseksuologie bij Sophia Revalidatie als voorbeeld van good practice. *TvS.* 2015. 39-3 96-100 9.

Marck CH, Jelinek PL, Weiland TJ, Hocking JS, De Livera AM, Taylor KL, Neate SL, Pereira NG, Jelinek GA. Sexual function in multiple sclerosis and associations with demographic, disease and lifestyle characteristics: an international cross-sectional study. *BMC Neurol.* 2016 Nov 4;16(1):210. doi: 10.1186/s12883-016-0735-8. PMID: 27814701; PMCID: PMC5097380.

NARCOMS register, <https://www.narcoms.org>.

Playford ED. Beyond standard rehabilitation programmes: Working with people with MS for adequate goal setting and rehabilitation treatment evaluation. *Mult Scler.* 2019 Sep;25(10):1394-1401. doi: 10.1177/1352458519864930. PMID: 31469357.

RIVM (Nederlands WHO-FIC Collaborating Centre). ICF - Nederlandse vertaling van de 'International Classification of Functioning, Disability and Health' (compilatie). Bilthoven, 2002.

Rose A, Rosewilliam S, Soundy A. Shared decision making within goal setting in rehabilitation settings: A systematic review. *Patient Educ Couns.* 2017 Jan;100(1):65-75. doi: 10.1016/j.pec.2016.07.030. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27486052.

Vermote, R., Akhtar, S., & Kruitwagen-van Reenen, E. T. (2008). Multiple sclerose (Multiple sclerosis). In W. L. Gianotten, M. J. Meihuizen-de Regt, & N. van Son-Schoones (Eds.), *Seksualiteit bij ziekte en lichamelijke beperking* (pp. 243–251). Assen.

Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, Morassi P, Iona LG, Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler.* 1999 Dec;5(6):418-27. doi: 10.1177/135245859900500i609. PMID: 10618699.

Diagnostiek van de gevolgen van MS

Deze module behandelt de onderdelen waarop screening van de gevolgen van MS kan plaatsvinden en op welke wijze. De module "Behandeling van de gevolgen van MS" gaat vervolgens in op de behandeling van de gevolgen van MS.

Door de selectie van knelpunten die de werkgroep heeft gemaakt, komen niet alle belangrijke symptomen van MS aan de orde. Er wordt bijvoorbeeld geen aandacht besteed aan oogproblemen, loopstoornissen, spasticiteit, defaecatieproblematiek en blaasfunctie-stoornissen.

Voor alle meetinstrumenten geldt dat deze valide (meet het instrument daadwerkelijk wat je wilt meten) en betrouwbaar (levert herhaalde meting onder gelijke omstandigheden hetzelfde meetresultaat op) moeten zijn. In deze richtlijn worden de volgende klinimetrische eigenschappen beschreven: 1) convergente validiteit (mate waarin de score op een meetinstrument samenhangt met de score op een ander meetinstrument dat hetzelfde 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 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 welk aanvullend meetinstrument voldoet. Er kunnen 4 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 het 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. Om de geschiktheid van meetinstrumenten voor deze twee doelen te bepalen, is idealiter informatie over sensitiviteit, specificiteit of voorspellende waarde en afkappunten nodig. 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 wordt gezocht naar meetinstrumenten met goede betrouwbaarheid en validiteit, die geschikt zijn om te screenen op activiteiten- en participatieproblemen. De meetinstrumenten hoeven niet geschikt te zijn om veranderingen in deze problemen over de tijd te meten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 30-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Problemen bij activiteiten en participatie bij multiple sclerose

Uitgangsvraag

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?

Aanbeveling

Aanbevolen wordt om bij mensen met MS de voorkeur te geven aan de MSIS-29 of de MSIP voor ziektespecifieke screening op problemen in voor MS relevante domeinen van de ICF.

Overwogen kan worden om bij mensen met MS generieke meetinstrumenten, zoals IMPACT-S, IPA of RAP, te gebruiken voor screening op problemen in de verschillende domeinen van de ICF.

Aanbevolen wordt om bij mensen met MS voor het screenen op problemen in specifieke activiteiten- en participatiegebieden gebruik te maken van specifieke meetinstrumenten, met name screening van slik-, taal-, spraak- en communicatie-problemen ontbreekt in generieke lijsten.

Overwegingen

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.

Er is gezocht naar ziektespecifieke meetinstrumenten om te screenen op activiteiten- en participatieproblemen bij patiënten met MS. In de literatuur zijn naast deze MS-specifieke meetinstrumenten, 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 (Magasi 2010). 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) (Laman 1994) en de Canadian Occupational Performance Measure (COPM) (Dedding 2004) kunnen op betrouwbare en valide wijze activiteiten- en participatie-problemen worden gemeten. De domeinen en items van een ander generiek meetinstrument, het Revalidatie Activiteiten Profiel (RAP) (Bennekom 1995a, Bennekom 1995b), worden door meerdere revalidatieteams en verpleeghuizen gebruikt om de activiteiten en participatie van een patiënt uit te vragen.

Met deze generieke meetinstrumenten kunnen activiteiten- en participatieproblemen in de volle breedte worden gemeten. Dit heeft als groot voordeel dat ze bij vele aandoeningen gebruikt kunnen worden. Ook voor patiënten met MS met een grote verscheidenheid aan

activiteiten- en participatieproblemen, zijn ze goed bruikbaar. Dit betekent dat in settings, waarin patiënten met verschillende diagnoses worden behandeld, weloverwogen gekozen kan worden voor een generiek meetinstrument dat ook in settings waar relatief weinig patiënten met MS worden behandeld, bruikbaar is.

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 het deelgebied nauwelijks aandacht krijgt in de generieke meetinstrumenten. Voor vele activiteiten en participatiegebieden zijn klinimetrisch goed onderzochte, gedetailleerde meetinstrumenten beschikbaar. Veelal zijn deze meetinstrumenten in brede populaties toepasbaar. Bij behoefte aan deze meetinstrumenten zal specifiek literatuuronderzoek verricht moeten worden. Omdat de generieke meetinstrumenten het hele spectrum van activiteiten- en participatieproblemen beslaan, kunnen ze in alle fasen van de ziekte en bij alle patiënten met voldoende cognitieve vaardigheden gebruikt worden. Hoewel iedere behandelaar gebruik kan maken van deze meetinstrumenten zullen met name de MS verpleegkundigen, revalidatieartsen en specialisten ouderengeneeskunde gezien hun focus op het functioneren van de patiënten, in brede zin gebaat zijn bij het gebruik.

Onderbouwing

Achtergrond

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 beknopte (screenings)methode, die deze activiteiten- en participatieproblemen in de volle breedte detecteert en bruikbaar is in diverse settings voor verschillende disciplines, voorziet in deze behoefte. Daarom werd gezocht naar een ziektespecifiek 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.

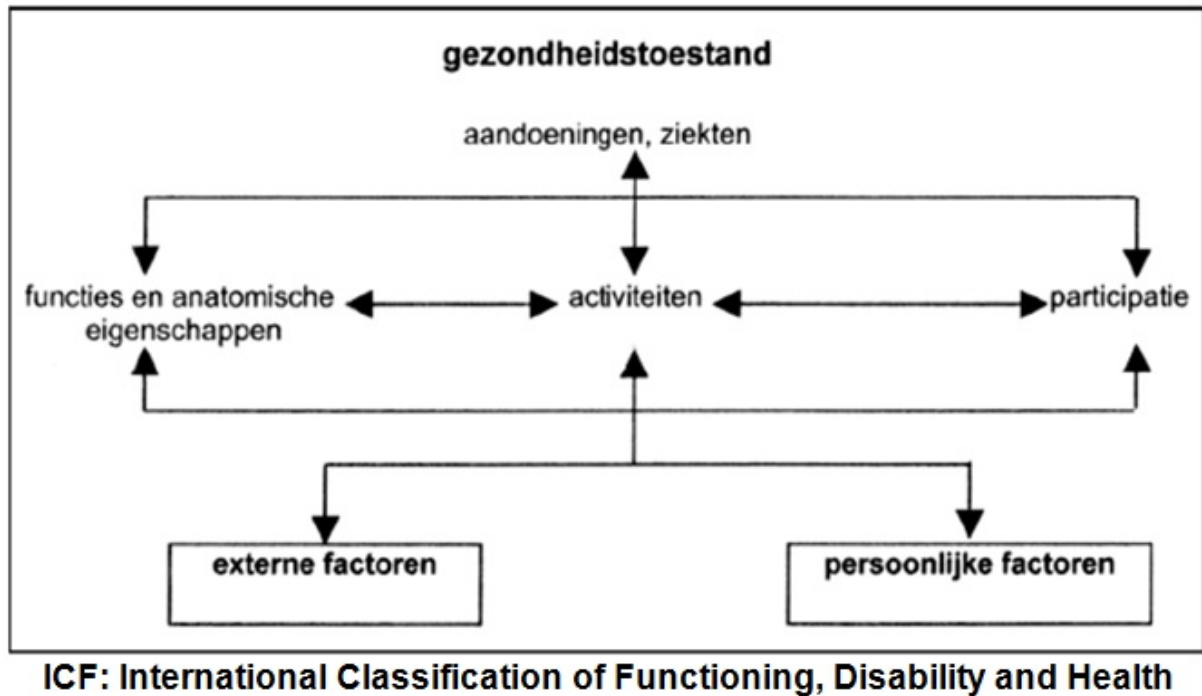
De International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF, Fig. 1; World Health Organization 2001) wordt veel gebruikt om dit dagelijks functioneren te begrijpen. De ICF onderscheidt 5 domeinen: lichaamsfuncties & anatomische eigenschappen, activiteiten, participatie, externe - en persoonlijke factoren.

- 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.
- 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.
- Participatieproblemen zijn problemen die iemand heeft met het deelnemen aan het maatschappelijke leven.
- Externe factoren vormen de fysieke en sociale omgeving waarin mensen leven.
- Persoonlijke factoren beschrijft iemands persoonlijke achtergrond.

Het functioneren is hiermee te beschrijven vanuit lichamelijk, individueel en maatschappelijk perspectief. De inhoud van de domeinen Activiteiten en Participatie worden gezamenlijk beschreven. Voor de context zijn er twee extra domeinen: externe en persoonlijke factoren.

In Figuur 1 zijn deze onderlinge relaties schematisch weergegeven.

Figuur 1: Het ICF model



ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health

Conclusies

Niveau 3	<p>Het lijkt waarschijnlijk dat de MSIS-29 valide en intern consistent is bij mensen met MS.</p> <p>C McGuigan 2004, Hoogervorst 2004, Gray 2009</p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat de FIM intern consistent en valide is, maar dat de hertest betrouwbaarheid op itemniveau sterk wisselt per item.</p> <p>C Brosseau 1994</p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat de EBI en FIM even valide zijn, maar dat de EBI eenvoudiger is af te nemen en minder tijd kost.</p> <p>C Marolf 1996</p>

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

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat de MSIP intern consistent en betrouwbaar is.</p> <p>C Wynia 2008a, Wynia 2008b, Wynia 2009</p>
----------	--

Samenvatting literatuur

De belangrijkste kenmerken van deze meetinstrumenten zijn in tabel 1 samengevat. Zes meetinstrumenten zijn geëxcludeerd omdat daar geen Nederlandse versies van bestaan: 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 het lezen van de full-tekst niet relevant bleken te zijn of geen meerwaarde hadden 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 screeningsmethode samengevat.

Tabel 1: Instrumenten, activiteiten en participatie MS

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

FIM Functional Independence Measure (Brosseau 1994)

<p><i>Domeinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Activiteiten <p><i>Items</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 <p><i>Itemscores</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1-7 <p><i>Subschalen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Motorisch - Cognitief <p><i>Subschaalscore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Optellen itemscores <p><i>Totaalscore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Optellen itemscores <p><i>Interpretatie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hogere score à onafhankelijker en minder behoefte aan hulp. 	<p><i>N=81</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 50,2 leeftijd (SD 13) jaar - 53% vrouwen - 44% outpatients, 56% inpatients - EDSS 6,1 	<p><i>Convergente validiteit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Correlatie FIM met EDSS: $r=0,91$ <p><i>Interne consistentie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cronbach's alfa: $>0,94$ <p><i>Betrouwbaarheid</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ICC: 0,83 - Kappa - zelfverzorging 0,56 – 0,7 - sphincter controle 0,5 – 0,62 - mobiliteit 0,54 – 0,63 - communicatie 0,15 – 0,53) - cognitie 0,14 – 0,31
--	---	---

GNDS Guys Neurological Disorder Scale (Rossier 2002)

<i>Domeinen</i> - Lichaamsfuncties - Activiteiten	<i>N=22</i> - Outpatient rehabilitation centre - 50% vrouwen - Leeftijd 53,7 (SD 7,4) jaar - EDSS 8,3	<i>Convergente validiteit</i> - GNDS met - EDSS: $r = 0,64$ - BI: $r = -0,76$
<i>Items</i> - 12	<i>N=21</i> - Outpatients - 86% vrouwen - Leeftijd 52,0 (SD 12,8) jaar - EDSS 6,2.	<i>Betrouwbaarheid</i> - Test-hertest: $r = 0,69-0,99$
<i>Itemscores</i> - 0 - 5		
<i>Subschalen</i> - 12		
<i>Subschaalscore</i> - Itemscore		
<i>Totaalscore</i> - Optellen itemscores		
<i>Interpretatie</i> - Hogere score à meer problemen		

MSIP Multiple Sclerosis Impact Profile (Wynia 2008)

<http://irs.ub.rug.nl/ppn/30697651X>

<p>Twee versies:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Functioneringsproblemen (F) versie - Beleving van functioneringsproblemen (PF) versie <p><i>Subschalen (beide versies)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Muscle&movement functions - Excretion&reproductive functions - Mental functions - Basic movement activities - ADL - Participation in life situations - Environmental factors <p>Single impairment items (beide versies)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatigue - Speech functions - Seeing functions - Pain <p><i>Itemscores (beide versies)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 of 4 <p><i>Subschaalscore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Totaal van itemscore <p><i>Totaalscore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - niet van toepassing <p>Twee onderdelen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Functioneringsproblemen (F) versie - Beleving van functioneringsproblemen (PF) versie <p><i>Interpretatie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hogere score ernstiger functioneringsprobleem of probleemervaring. 	<p><i>N=530</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dwarsdoorsnede populatie MS-centrum UMCG en patiëntenvereniging Noord-Holland - leeftijd gemiddeld 50 (SD 11) jaar - 71% vrouwen - jaren na diagnose: gemiddeld 13 (SD 8) jaar. - Range: 1-53 jaar 	<p><i>Known-groups validiteit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Scores PPMS > RRMS <p><i>Convergente en divergente validiteit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - diverse generieke en specifieke vragenlijsten*: goed <p><i>Interne consistentie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cronbach's alfa: 0,49 – 0,91 - Mean Inter-item correlatie: 19 - .65 <p><i>Betrouwbaarheid</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Test-hertest: ICC 0,89 – 0,97
--	--	---

MSIS: Multiple Sclerosis Impact Scale
<https://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-7-58>

<i>Domeinen</i>	<i>N=172 (McGuigan 2004)</i>	<i>Convergent validiteit</i>
- Participatie	- leeftijd 44 (SD 11,6) jaar	- Correlatie MSIS _{fysiek} met
- QoL	- 71% vrouwen	- EDSS : r=0,63, 0,68, 0,704
	- 53% RRMS, 32% SPMS, 15%	- LHS : r=0,843
<i>Items</i>	PPMS	- MSFC : r=-0,53, 0,577
- 29	- EDSS 4,4	- GNDS : r=0,79
<i>Itemscores</i>	<i>N=102 (McGuigan 2004)</i>	<i>Divergente validiteit: <0,12</i>
- 1-5	- 66% vrouwen	- Correlatie MSIS _{fysiek} met
	- 59% RRMS, 36% SPMS, 5%	- BDI: r=0,399
<i>Subschalen</i>	PPMS	- Correlatie MSIS _{psychologisch}
- Fysieke impact	- EDSS 3,9 (Range 0-7,5)	met
- Psychologische impact		- EDSS: r<0,1; 0,12; 0,22
	<i>N= 200 (Hoogervorst 2004)</i>	- MSFC: r<0,1; -0,30
<i>Subschaalscore</i>	- leeftijd 44,7 (SD 11,2) jaar	- GNDS: r=0,58
- Optellen itemscores	- 63% vrouwen	
	- 54% RRMS, 31% SPMS, 16%	<i>Interne consistentie</i>
<i>Totaalscore</i>	PPMS	- MSIS _{fysiek}
- Optellen itemscores	- EDSS 4,0 (Range 2,5-6,0)	- Cronbach's alfa >0,89, 0,93
		- MSIS _{psychologisch}
<i>Interpretatie</i>	<i>N= 248 (Gray 2009)</i>	- Cronbach's alfa 0,93
- Hogere score à meer impact	- leeftijd 49,1 (SD12,4) jaar	
	- 66,7% vrouwen	<i>Betrouwbaarheid</i>
	- 58% RRMS, 35% SPMS, 7%	- Geen gegevens
	PPMS	
	- EDSS 4,6 (Range 0-9,5)	<i>Responsiviteit</i>
	<i>N=214 (Costelloe 2007)</i>	- ΔEDSS vs ΔMSIS _{totaal} r=0,9
	- 64,9% RRMS, 31,8% SPMS,	- Klinisch relevante
	3,3% PPMS	verandering
	- EDSS Range 0-8,5	- EDSS 0-5: 7
		- EDSS 5,5-8: 8

(E)BI, Extended Barthel Index;	MSIP, Multiple Sclerosis Impact Profile; MSIS, Multiple Sclerosis Impact Scale; PPMS, primary progressive MS; QoL, quality of life; ROC, receiver operating characteristic; RRMS, relapsing remitting MS; SD, standard deviatie; SF-36, Medical Outcome study Short Form Questionnaire; SPMS, secondary progressive MS; WHOQOL-BREF, World Health Organization Quality of Life (abbreviation version).
EDSS, Expanded Disability Status Scale;	
ES, effect sizes;	
DIP, Disability and Impact Profile;	
FIM, Functional Independent Measure;	
GARS, Groningen Activity Restriction Scale;	
GNDS, Guys Neurological Disorder Scale;	
IPAQ, Impact on Participation and Autonomy Questionnaire;	
MS, multiple sclerosis;	
MSFC, Multiple Sclerosis Functional Composite;	

Extended BI

De Barthel Index is een veelgebruikte schaal om de behoefte aan zorg te meten. Omdat bij de Barthel Index geen communicatieve en cognitieve beperkingen meet 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 scoresysteem 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 (Marolf 1996). 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.

FIM

De FIM evalueert het functioneren van de patiënt in 18 verschillende ADL-activiteiten. Elk item wordt gescoord met 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

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

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 een panel van 98 experts (bestaande uit patiënten en mantelzorgers (1/3 deel) en medische professionals (1/3 deel) en niet-medische professionals geselecteerd uit de volledige versie van de ICF, de Internationale Classificatie van het menselijk functioneren (Wynia 2006). Deze vragenlijst scoort de aanwezigheid van een functioneringsprobleem en vervolgens de beleving hiervan. De finale itemselectie vond plaats met een factoranalyse. De klinimetrische eigenschappen zijn onderzocht bij 530 mensen met MS, zowel voor de versie 'functioneringsproblemen (Wynia 2008a, Wynia 2008b), als voor de versie 'beleving van functioneringsproblemen (Wynia 2009). De convergente en divergente validiteit worden ondersteund. De interne consistentie is voldoende tot goed. De test-hertest betrouwbaarheid is goed. Responsiviteit is niet onderzocht.

MSIS-29

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 deelnemers (Tabel 1) (McGuigan 2004, Hoogervorst 2004, Costelloe 2007, Gray 2009). Voor de MSISfysiek is de convergente validiteit voldoende aangetoond; de beoordeling van de divergente validiteit niet. Voor de MSISpsych is de divergente validiteit met voldoende aangetoond; voor de beoordeling van 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.

Zoeken en selecteren

Ter beantwoording van deze vraag zijn uit de literatuursearch 20 artikelen geselecteerd op titel en abstract. De wetenschappelijke onderbouwing is 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).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 30-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bennekom CA van, Jelles F, Lankhorst GJ. (1995). Rehabilitation Activities Profile: the ICDH as a framework for a problem-oriented assessment method in rehabilitation medicine. Disabil Rehabil 1, 17, 169-175.
- Bennekom CA van, Jelles F, Lankhorst GJ, Bouter LM. (1995). The Rehabilitation Activities Profile: a validation study of its use as a disability index with stroke patients. Arch Phys Med Rehabil , 76, 501-507.
- Brosseau L (1994). W. The inter-rater reliability and construct validity of the functional independence measure for mu, 8 (2), 107-115.
- 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.

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.

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. Journal of Rehabilitation Medicine, 37 (6), 346-352.

Dedding C., Cardol, M., Eyssen, I.C.J.M., Dekker, J., Beelen, A. (2004). Validity of the Canadian occupation performance measure: a client-centred outcome measurement. . Clinical Rehabilitation, 18 (6), 660-667.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Laman H, Lankhorst GJ. (1994). Subjective weighting of disability: an approach to quality of life assessment in rehabilitation. Disabil Rehabil, 16, 198-204.

Magasi S, Post MW. (2010). A comparative review of contemporary participation measures' psychometric properties and content coverage. Arch Phys Med Rehabil, 91, S17-S28.

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.

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.

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.

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.

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.

Simeoni M (2008). C. A. Validation of the multiple sclerosis international quality of life questionnaire. Multiple Sc, 14 (2), 219-230.

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.

Vazirinejad R, Lilley JM, Ward CD. (2003). The 'Impact on Participation and Autonomy': acceptability of the English version in a multiple sclerosis outpatient setting. Multiple Sclerosis, 9 (6), 612-615.

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.

World Health Organization, International Classification of Functioning, Disability and Health (2001). x. [WHO, 1, 1-](#).

Wynia K, Middel B, Van Dijk JP, De Ruiter H, Lok W, De Keyser JH, et al. (2006). Broadening the scope on health problems among the chronically neurologically ill with the International Classification of Functioning (ICF). Disability and rehabilitation , 28 (23), 1445-1454.

Wynia K, Middel B, van Dijk JP, De Ruiter H, Lok W, De Keyser JH, 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.

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.

Wynia K, Middel B, Dijk JP, Ruiter H, Lok WS, de Keyser JH, et al. (2009). Adding a subjective dimension to an ICF-based disability measure for people with Multiple Sclerosis. Disabil Rehabil, 31 (12), 1008-17.

Diagnostiek van vermoeidheid

Uitgangsvraag

Welke screeningsmethode kan het beste gebruikt worden voor vermoeidheid bij MS?

Aanbeveling

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.

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.

Overwogen kan worden om bij mensen met MS vermoeidheid in kaart te brengen door afname van meerdere vragenlijsten tegelijk.

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.

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 etiologie en consensus over een definitie van vermoeidheid is hier mede debet aan. De verschillende vragenlijsten bestaan uit meerdere subschalen die dimensies van vermoeidheid representeren. De verschillende domeinen zijn 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 kan erop wijzen dat er meerdere vragenlijsten tegelijk nodig zijn om het spectrum van vermoeidheid in kaart te brengen.

Vermoeidheid is vaak het eerste symptoom van MS en gaat vaak vooraf aan een relaps (Comi 2001). Het is een chronische klacht en kan verergeren met een relaps. Andere factoren die kunnen bijdragen aan vermoeidheid zijn, een infectie, pijn, spasme, inactiviteit, conditieverlies en het gebruik van medicatie (onder andere psychofarmaca).

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).

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 paragraaf 4.4.

Naast de bovengenoemde factoren, verdient het omgaan met en de gedachtevorming over vermoeidheid, aandacht tijdens de anamnese. De invloed van cognitief-gedragmatige factoren is bewezen bij andere patiëntengroepen met chronische vermoeidheidsklachten, zoals bij kanker. Uit diverse studies bij mensen met MS zijn er aanwijzingen dat zowel gedachten over de vermoeidheid (het resulteert in een relaps of toenemende lichamelijke beperkingen) als gedragmatige factoren in stand houdende factoren zijn en voorspellers zijn van fysieke beperkingen (Bol 2010, Skerrett 2006, Van Kessel 2008). Angst kan leiden tot vermindering 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.

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 bijvoorbeeld 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.

Doordat de werkgroep zich heeft beperkt bij het zoeken naar literatuur zijn er vragenlijsten uitgesloten die betrekking hebben op vermoeidheid bij MS. Er is gezocht naar literatuur tussen 1990 en 2009 die betrekking had op een Nederlandstalige vragenlijst. Dit heeft tot gevolg dat de Fatigue Assessment Instrument FAI (Schwartz 1993), de Swedish Occupational Fatigue Inventory SOFI (Johansson 2008), de Adapted French version, de Wurzbürger Erschöpfungsinventars bei Multiple Sclerosis WEIMUS (Flachenecker 2006, Flachenecker 2008) en de Fatigue Impact Scale EMIF-SEP (Debouverie 2007) hier niet worden besproken. Ook modificaties van bestaande vragenlijsten zoals de Fatigue Severity Scale 5 item version FSS-5 (Mills 2009), de Multiple sclerosis specific Fatigue Severity Scale MFSS (Flachenecker 2008), de Fatigue Impact Scale for Daily use D-FIS (Benito-Leon 2007), kwamen niet uit de search. De studies laten zien dat huidig onderzoek zich meer en meer richt op unidimensionaliteit van vragenlijsten, of van de subschalen van die 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). Een aanvulling op het in de richtlijn beschrevene is een recent artikel van Elbers "Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties.

Tot slot volgen 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 dat deze worden beïnvloed door stemming en

het geheugen voor hoe vaak en wanneer men last had van vermoeidheid ("recall-bias"). 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).

Een nadeel van de FSS is dat er bij mensen met MS sprake is van een plafondeffect; de meeste patiënten zullen hoog scoren.

Onderbouwing

Achtergrond

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% van de MS-patiënten geeft vermoeidheid aan (Freal 1984, Murray 1985, Fisk 1994, Bergamaschi 1997). De vermoeidheid beperkt hen bij dagelijkse activiteiten (Krupp 1988, Bakshi 1999, Brañas 2000, Rosenberg 2005) en wordt daarom als één van de meest hinderlijke symptomen 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.

De 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 voor-gestelde 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: het onderliggende ziekteproces (Chaudhuri 2004, Bakshi 2003, Kos 2007), psychologische (Vercoulen 1996, Bol 2009) en fysieke karakteristieken (Kos 2007) en omgevingsfactoren (Baker 2002, Johansson 2008). Omdat vermoeidheid subjectief is, kan deze alleen via zelfrapportage-vragenlijsten worden vastgesteld.

Hiervoor is gekeken naar de psychometrische kenmerken van vragenlijsten die uit de literatuursearch naar voren kwamen. Een goede vragenlijst is sensitief, betrouwbaar, intern consistent, valide en heeft een goed discriminerend vermogen.

Conclusies

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat de Fatigue Impact Scale (FIS) intern consistent is en discrimineert ($p < 0,001$) voor het meten van vermoeidheid bij MS.</p> <p>B Fisk 1994</p>
----------	--

Niveau 2	Het is waarschijnlijk dat de (Nederlandse) MFIS voldoende discrimineert ($p < 0,0001$) en betrouwbaar is ($p < 0,0001$) voor het meten van vermoeidheid bij MS. B Kos 2003, Rietberg 2010
Niveau 2	Het is waarschijnlijk dat de FSS, intern consistent, valide en betrouwbaar is voor het meten van vermoeidheid bij MS. B Krupp 1989, Flachenecker 2002
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de CIS20R een betrouwbare vragenlijst is voor het meten van vermoeidheid bij MS. B Rietberg 2010
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de FSS, de MFIS en de CIS20R voor een deel verschillende aspecten van vermoeidheid meten bij MS. B Rietberg 2010

Samenvatting literatuur

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) hebben de **Fatigue Impact Scale (FIS)** ontwikkeld en in een cross-sectionele studie onderzocht op validiteit. Dit werd gedaan door de FIS in te laten vullen door twee groepen patiënten met vermoeidheidsklachten (MS en Chronisch Vermoeidheids 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. De MFIS is naar het Nederlands vertaald 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 Likertschaal, 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 Likertschaal 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.

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 RI 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 zekerheidsdiagno- se 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 o afgelopen 2 weke

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 CIS20 (r = 0.54; p = 0.00) en CIS20R versus FSS (r = 0.42; p = 0.005)
Betrouwbaarheid	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 α > 0.98 Subschalen > 0.87		Cronbach's α =0.81		
Sensitiviteit					Laag in meten van verandering. Smallest detectable change: 24.8 Minimal detectable change: 17.7%

Zoeken en selecteren

Zeven studies zijn op titel en abstract geselecteerd. Na beoordeling op kwaliteit zijn er drie studies afgevallen. 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 (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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 30-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Baker DG (2002). Multiple sclerosis and thermoregulatory dysfunction. *J Appl Physiol*, 92 (5), 1779-1780.
- Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, Shaikh ZA, Janardhan V, Wasay M, et al. (1999). Fatigue in multiple sclerosis: cross sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology*, 53, 1151-1153.
- Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, et al. (2000). Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis*, 6 (3), 181-185.
- Bakshi R (2003). Fatigue in Multiple Sclerosis: A Review. *Medscape Neurology & Neurosurgery* , 5 (2), 1-.
- Benito-León J, Martínez-Martín P, Frades B, Martínez-Ginés M, de Andrés C, Meca-Lallana J, et al. (2007). Impact of fatigue in multiple sclerosis: the fatigue impact scale for daily use (D-FIS). *Multiple Sclerosis* , 13, 645-651.
- Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V. (1997). Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol.*, 12 (5), 247-51.
- Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Vlaeyen JW, Verhey FR. (2009). The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *J Psychosom Res.* , 66 (1), 3-11.
- Brañas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. (2000). Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess.*, 4 (27), 1-61.
- Chaudhuri A, Behan PO. (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet.*, 363 (9413), 978-88.
- 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.
- Elbers RG, Rietberg MB, van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB, Kwakkel G. (2012). Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res.* , 21 (6), 925-944.
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ and Murray TJ. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 21, 9-14.
- Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schleich WF. (1994). Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis.*, 18, S79-83.
- Flachenecker P, König H., Meissner H., Müller G., Rieckmann P (2008). Fatigue in multiple sclerosis: validation of the WEIMUS scale ("Würzburger erschöpfungs-inventar bei multipeler sklerose".. *Neurologie & Rehabilitation*, 14, 299-306.
- Flachenecker P, Müller G., König H., Meissner H., Toyka K., Rieckmann P (2006). Fatigue bei multipeler sklerose: entwicklung und validierung des Würzburger erschöpfungsinventars bei MS.. *Der Nervenarzt* , 77, 165-174.
- Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Trenkwalder C, Toyka KV. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis*, 8 (6), 523-6.
- Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. (1984). Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.*, 65 (3), 135-8.
- Iriarte J, Katsamakis G, de Castro P. (1999). The Fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 5 (1), 10-6.
- Johansson S, Ytterberg C., Back B., Holmqvist L., von Koch L (2008). The Swedish occupational fatigue inventory in people with multiple sclerosis. . *Journal of Rehabilitation Medicine*, 4, 737-743.
- Johansson S, Ytterberg C, Hillert J, Widén Holmqvist L, von Koch L. (2008). A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 79 (4), 454-7.

- Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe BD, Duquet W, Duportail M, Ketelaer P. (2003). Assessing fatigue in multiple sclerosis: Dutch modified fatigue impact scale. Acta Neurol Belg., 103 (4), 185-91.
- Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbroukx S. (2008). Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. Neurorehabil Neural Repair., 22 (1), 91-100.
- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. Arch Neurol., 45 (4), 435-7.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J and Steinberg AD. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus.. Arch Neurol, 46, 1121-1122.
- Krupp LB, Christodoulou C. (2001). Fatigue in multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep., 1 (3), 294-8.
- Meads DM, Doward LC, McKenna SP, Fisk J, Twiss J, Eckert B. (2009). The development and validation of the Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS). Multiple Sclerosis, 15 (10), 1228-38.
- Mills R, Young C., Nicholas R., Pallant J., Tennant A (2009). Rash analysis of the fatigue severity scale in multiple sclerosis. . Multiple Sclerosis, 15, 81-87.
- Multiple Sclerosis Council for Clinical Guidelines (1998). Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of Ame, x, x-.
- Murray TJ (1985). Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. , 12 (3), 251-254.
- Rietberg MB, Van Wegen EE, Kwakkel G. (2010). Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis: reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. Disabil Rehabil, 32 (22), 1870-6.
- Rosenberg JH, Shafor R (2005). Fatigue in multiple sclerosis: a rational approach to evaluation and treatment. . Curr Neurol Neurosci Rep , 5, 140-146.
- Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. (1993). The measurement of fatigue: a new instrument. J Psychosom Res., 37 (7), 753-62.
- Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, et al. (1996). The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. , 53 (7), 642-9.
- Schwartz J, Jandorf L, Krupp L. (1993). The measurement of fatigue: a new instrument. Journal of Psychosomatic Research, 37 (7), 753-762.

Diagnostiek van conditieverlies bij multipele sclerose

Uitgangsvraag

Welke (screenings)methode moet worden toegepast om conditieverlies vast te stellen bij mensen met MS en in welke fase van de ziekte moet deze methode worden toegepast?

Aanbeveling

Aanbevolen wordt om de reguliere testen voor het meten van de inspanningscapaciteit te gebruiken indien de symptomen van MS zeer mild zijn.

Aanbevolen wordt om bij duidelijke fysieke beperkingen rekening te houden met deze beperkingen bij de keuze van een test voor het meten van de inspanningscapaciteit en de interpretatie van de resultaten van deze tests.

Overwegingen

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 kan invloed hebben op de uitslag van de test en het kan de inrichting van de testprocedure bepalen: 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 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. De groep van mensen met MS is heel heterogeen wat betreft symptomatologie en de symptomen variëren in de tijd. Een individuele benadering is dus belangrijk. Dit geldt voor behandeling en voor het vaststellen van het conditieniveau. Hierbij is het doel van de meting natuurlijk leidend.

Onderbouwing

Achtergrond

Er is toenemend bewijs dat mensen met MS minder fysiek actief zijn dan mensen zonder een aandoening. De afname in dagelijks activiteitsniveau wordt 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 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. Deze verstoorde balans tussen actie en perceptie neemt toe over het verloop van de aandoening.

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

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 staan ter discussie (Motl 2008).

Het is goed om onderscheid te maken in wat iemand qua inspanning kan (inspanningscapaciteit) en de mate waarin iemand daadwerkelijk fysieke activiteit uitvoert (activiteitsniveau). Conditieverlies (inspanningscapaciteit) kan gemeten worden met inspanningstesten, zoals VO₂-max, fiets- of looptesten. Activiteitsniveau (in de eigen omgeving) kan subjectief gemeten worden via zelfrapportagevragenlijsten, patiëntendagboeken of (semi-) gestructureerde interviews, maar ook objectief zoals door middel van actigrafie en accelerometrie. Verschillende meetmethodes leiden tot verschillende uitkomsten.

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

Samenvatting literatuur

Kwantitatieve meetinstrumenten

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.

De volgende instrumenten zijn gebruikt en 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.

Uit het onderzoek van Schwid et al (1999) bleek 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 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 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.

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. Het 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 gebruikt kan worden om functionele capaciteit bij ambulante MS patiënten te meten.

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 30-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Motl R W M (2005). Physical activity and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis* , 14, 459-463.

Howe J, Gomperts MA. (2006). Aerobic testing and training for persons with multiple sclerosis: a review with clinical recommendations. *Physiotherapy Canada*, 58 (4), 259-270.

Motl RW (2008). Physical activity and its measurement and determinants in multiple sclerosis. . *Minerva Med* , 99 (2), 157-165.

Motl RWS (2007). Demographic correlates of physical activity in individuals with multiple sclerosis. . *Disability and Rehabilitation* , 29 (16), 1301-1304.

Motl RW, Arnett PA, Smith MM, Barwick FH, Ahlstrom B, Stover EJ. (2000). Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 14 (1), 140-142.

Savci S, Inal-Inc, Arikan H, Guclu-Gunduz A, Cetisli-Korkmaz N, Armutlu K, et al. (2005). Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. . *Disability & Rehabilitation*, 27 (22), 1365-1371.

Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, Manzur KL, Sanjak M, Petrie MD, et al. (1999). Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology*, 53 (4), 743-750.

Diagnostiek van psychische en psychosociale problemen

Uitgangsvraag

Welke (screenings)methode moet worden toegepast om psychische problemen bij mensen met MS te herkennen en in welke fase van de ziekte moet deze methode worden toegepast?

Aanbeveling

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.

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.

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 psycholoog in het ziekenhuis, waar de patiënt onder behandeling is. Bij meer complexe seksuele hulpvragen is verwijzing naar een gespecialiseerd seksuoloog wenselijk.

Overwegingen

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

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 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.

Cognitieve klachten en depressie

Cognitieve klachten komen ook bij depressie vaak voor. Dit kan leiden tot een lagere mentale verwerkingsnelheid, aandacht/concentratieproblemen, een lager leerrendement en beperkingen in het executief functioneren. Depressie beïnvloedt met name dit laatste negatief. Behandeling van depressie kan leiden tot een vermindering van cognitieve klachten en verbetering van cognitieve prestaties.

Relatie stress en relapsen

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

spelen auto-immuun mechanismen een rol. Hoewel traumatische stress het risico op een relaps verhoogt op groepsniveau, kan dit niet naar de individuele patiënt worden vertaald.

Fase van de ziekte en de ernst van de cognitieve stoornissen

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 significante correlatie te vinden tussen de fase van de ziekte en de ernst van de psychische symptomen. Er kunnen geen aanbevelingen gedaan worden over welk screeningsinstrument in een bepaalde fase van de ziekte het beste toegepast kan worden.

MS en psychosociale problemen

De last die men ervaart wordt bepaald door de ernst van de lichamelijke en psychische achteruitgang en de manier waarop men (patiënt, partner en kinderen) hiermee omgaat. Veel voorkomende reacties zijn: angst voor de toekomst (angst voor het leven en om te sterven), ontgoocheling en wanhoop, woede, verdriet, 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 ziekteperiode momenten zijn waarop iemand kan vastlopen, onder andere 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.

Gelijkwaardigheid kan worden aangetast. De partnerrelatie kan ingrijpend veranderen. 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. 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 onzeker hoe ze hun ouder na schooltijd 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 wel belastend te zijn. De puberteit 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 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 ze proberen de balans tussen rust en activiteiten te bewaken. 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

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 hier-van zijn incontinentie, vermoeidheid, sensibiliteitsstoornissen en spasmen. Daarnaast kan medicatie (zoals bij spasmen) bijwerkingen op seksueel gebied hebben. Seksualiteit is 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 onderdeel van de hulpverlening aan mensen met MS. Seksuele hulpverlening valt onder de DSM-IV classificatie en valt derhalve onder de DBC GGZ.

Onderbouwing

Achtergrond

Psychische en psychosociale problemen komen frequent voor bij mensen met MS gedurende alle stadia van de ziekte. Deze tekst gaat in op de herkenning en behandeling van psychische en psychosociale problemen bij mensen met MS. Hierbij komen depressie, angststoornissen, bipolaire stoornissen, dwanglachen en – huilen en seksuele stoornissen aan bod.

In een studie onder 50 mensen met RRMS, die werden gematcht 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 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 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 een inschatting van de mate van disfunctioneren. Een 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 variëren van 25 tot 41% (Zorzon 2001, Feinstein 1999, Janssens 2003).

De aanwezigheid van depressies wordt onderschat en er is sprake van onderbehandeling van depressies (The Goldman Consensus Group 2005, Mohr 2006, Cetin 2007). Het risico op suicide in het geval van depressiviteit is verhoogd. Circa 15% van de sterfte bij MS is het gevolg van suicide (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 psychotische stoornissen en dwanglachen en –huiten bij personen met MS frequenter voor. In een studie onder 152 personen werd een prevalentie van 10% gevonden voor dwanglachen en –huiten (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.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de "Yale Single Question (YSQ)" niet geschikt is om de "Beck Depression Inventory" te vervangen als screenings-instrument voor depressie. C Avasarala 2003
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de vraag: "Bent u depressief?" een hoge sensitiviteit heeft voor het screenen op depressie bij mensen met MS. De waarde van een negatief antwoord is geringer. C Vahter 2007
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de "Beck Depression Inventory" als screeningsinstrument voor depressie bij MS een matige waarde heeft Bij een cut-off waarde van 13 is de kans op het optreden van een vals-negatieve uitslag 30%. C Sullivan 1995
Niveau 3	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. B Benedict 2003

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat de waarde van de "Beck Depression Inventory" als screeningsinstrument voor depressie bij mensen met MS verbetert wanneer de items "vermoeidheid", "problemen met werken" en "zorgen om de gezondheid" worden weggelaten.</p> <p>B Mohr 1997</p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat de "Hospital Anxiety and Depression Scale" geschikt is voor het diagnosticeren van "major depression" en gegeneraliseerde angststoornis, maar niet voor andere angststoornissen.</p> <p>C Honarmand 2009</p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat de "Center for Epidemiologic Studies-Depression" geschikt is voor het screenen op depressie.</p> <p>B Verdier-Taillefer 2001</p>
Niveau 3	<p>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.</p> <p>C Smith 2004</p>
Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat vermoeidheid een stoorfactor is bij het vaststellen van een depressie.</p> <p>B Crawford 1987, Mohr 2003 C Patrick 2009</p>

Samenvatting literatuur

Negen van de 12 artikelen beschreven onderzoek naar screening op depressie en angst.

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 YSQ de BDI niet kan vervangen als screeningsinstrument voor depressie bij mensen met MS.

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 "nee" antwoordden was er bij 30%

sprake van een depressie.

In een cross-sectionele studie werd aan 260 mensen met MS twee vragen gesteld, te weten: "Heeft u in de afgelopen twee weken vaak last gehad van zich down, depressief of hopeloos voelen?" en "Heeft u in de afgelopen twee 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 had een sensitiviteit van 99%, een specificiteit van 87%, een positief voorspellende waarde van 72% en een negatief voorspellende waarde van 99%.

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 toepassen van de BDI als screeningsinstrument omdat bij een cut-off van 13 blijkt dat 30% van de mensen een vals-negatieve uitslag krijgt.

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 depressieschaal 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.

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). Het weglaten van de items "vermoeidheid", "problemen met werken" en "bezorgdheid om de gezondheid" verbeterde de accuratesse van de BDI als meetinstrument voor depressie bij mensen met MS.

Onder 180 mensen met MS werd de "Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)" gevalideerd (Honarmand 2009). In deze studie werd 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 de angstschaal van de HADS had een specificiteit van 88,5% en een specificiteit van 80,7%. Dit gold alleen voor gegeneraliseerde angststoornissen. De HADS bleek niet geschikt voor het diagnosticeren van andere vormen van angststoornissen.

De toepasbaarheid van de CES-D als screeningsinstrument voor depressie bij mensen met MS werd onderzocht 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 (≥ 17 voor mannen; ≥ 23 voor vrouwen) bedroeg respectievelijk 51,4%, 39,4% en 11,1%. De CES-D bestaat uit 20 items ingedeeld naar 4 factoren: 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. Mensen met MS onderscheidden zich op de meeste depressieve affect items, de omgekeerde positieve affect items en de vermoeidheidsitems.

In een cross-sectionele studie met 93 mensen met MS (gemiddelde 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 schalen ingevuld (Hospital Anxiety and Depression Scale, Rosenberg Self-Esteem Scale, Impact, Stigma, Mastery and Rankin Scales) of afgenomen door een neuroloog ("Rankin Scale" en "Barthel Index"). Van de 22 items bleven er uiteindelijk 11 items over, 6 betreffende controle en 5 betreffende "personal agency". Deze schaal met 11 items bleek valide en betrouwbaar.

Dwanghuilen/lachen

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). Vijftig mensen met MS en 40 zonder MS, allemaal met psychopathologische verschijnselen, vulden de CNS-LS in. 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 in 89% van de gevallen correct gesteld worden.

Zoeken en selecteren

Er 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 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. Voor de beantwoording van de vraag naar methoden om psychische en psychosociale problemen bij mensen met MS te herkennen werden 12 artikelen geselecteerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 30-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Airlie J, Baker GA, Smith SJ, Young CA. (2001). Measuring the impact of multiple sclerosis on psychosocial functioning: The development of a new self-efficacy scale. Clinical Rehabilitation, 15 (3), 259-265.
- Avasarala JR, Cross AH, Trinkaus K. (2003). Comparative assessment of Yale Single Question and Beck Depression Inventory Scale in screening for depression in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 9 (3), 307-310.
- Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. (2003). Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. Mult Scler, 9 (4), 393-396.
- Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. (2006). Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? . Mult Scler , 12 (2), 209-214.
- Feinstein A, O'Connor P, Gray T, et al. (1999). The effects of anxiety and psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. Mult Scler, 5, 323-326.
- Feinstein A, Feinstein K, Gray T, O'Connor P. (1997). Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. Arch Neurol, 54 (9), 1116-.
- Galeazzi GM (2005). Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: Impact of disability and interferon beta therapy. Neurological Sciences , 26 (4), 255-262.

- Honarmand K, Feinstein A. (2009). Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 15 (12), 1518-1524.
- Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, et al. (2003). Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9, 397-403.
- Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Beutler L, Gatto N, Langan MK. (1997). Identification of Beck Depression Inventory items related to multiple sclerosis. *J Behav Med*, 20 (4), 407-414.
- Mohr DC, Hart SL, Julian L, Tasch ES. (2007). Screening for depression among patients with multiple sclerosis: two questions may be enough. *Multiple Sclerosis*, 13 (2), 215-219.
- Patten SB, Fridhandler S, Beck CA, Metz LM. (2003). Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Multiple Sclerosis*, 9 (6), 616-20.
- Pfennings LE, Van der Ploeg HM, Cohen L, Bramsen I, Polman CH, Lankhorst GJ, et al. (1999). A health-related quality of life questionnaire for multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 100 (3), 148-155.
- Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, et al. (1996). Depression and multiple sclerosis. *Neurology*, 46 (3), 628-32.
- Schubert DS, Foliart RH. (1993). Increased depression in multiple sclerosis patients. A meta-analysis. *Psychosomatics*, 34 (2), 124-30.
- Smith RA, Berg JE, Pope LE, Callahan JD, Wynn D, Thisted RA. (2004). Validation of the CNS emotional lability scale for pseudobulbar affect (pathological laughing and crying) in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 10 (6), 679-685.
- Sullivan MJ, Weinshenker B, Mikail S, Bishop SR. (1995). Screening for major depression in the early stages of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 22 (3), 228-231.
- Vahter L, Kreegipuu M, Talvik T, Gross-Paju K. (2007). One question as a screening instrument for depression in people with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*, 21 (5), 460-464.
- Verdier-Taillefer MH, Gourlet V, Fuhrer R, Alperovitch A. (2001). Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies-Depression scale in multiple sclerosis. *Neuroepidemiol*, 20 (4), 262-267.
- Weinshenker BG (1994). Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 36, 6-11.
- Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al. (2001). Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol*, 248, 416-421.

Behandeling van de gevolgen van MS

MS kan aanleiding geven tot veel verschillende problemen. Problemen in het dagelijks functioneren spelen een grote rol bij MS. Dit hoofdstuk gaat in op de vraag welke behandelingen kunnen worden ingezet bij de behandeling van belangrijke gevolgen van MS die in de knelpuntanalyse geselecteerd werden: een verminderd activiteiten- en participatie-niveau, vermoeidheid, conditieverlies, cognitieverlies en psychosociale problemen. Andere gevolgen van MS worden niet in deze richtlijn besproken.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 30-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Behandeling van problemen bij activiteiten en participatie

Uitgangsvraag

Welke behandelmethodede heeft de voorkeur bij problemen bij activiteiten en participatie bij mensen met MS en wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

Aanbeveling

Bij problemen op het gebied van activiteiten en participatie bij mensen met MS wordt multidisciplinaire revalidatiebehandeling aanbevolen. Hierbij dienen de behandel-doelen bij voorkeur onderling te worden afgestemd.

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.

Bij beperkte mobiliteit wordt oefentherapie bij voorkeur onder supervisie van een fysiotherapeut aanbevolen.

Overwegingen

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 mogelijk is om in de buurt van de patiënt te behandelen. Deze therapeuten zien niet veel MS-patiënten en bouwen dus weinig ervaring met deze ziekte op. Door een goede overdracht naar en ruggespraak met deze therapeuten vanuit de revalidatie instellingen, kan er adequaat en in de buurt van de patiënt behandeld worden. De sociale situatie, de voorkeuren en de doelen van de patiënt dienen mee te wegen bij het opstellen van een revalidatieplan.

Een belangrijk onderdeel van een multidisciplinaire revalidatiebehandeling is het onderling afstemmen van de behandeldoelen. Bij iedere vorm van multidisciplinaire revalidatie-behandeling dienen afspraken gemaakt te worden over deze afstemming.

Voor activiteiten en participatie bij MS zijn ook kwaliteitscriteria MS-zorg vanuit patiënten perspectief geformuleerd (namelijk criterium 6), zoals weergegeven de module kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief.

Onderbouwing

Conclusies

Revalidatieprogramma's

Niveau 1	<p>Het is waarschijnlijk dat klinische multidisciplinaire revalidatie tenminste een positief korte termijn effect heeft op het activiteiten- en participatie-niveau.</p> <p>A2 Freeman 1997, Craig 2003 A2 Khan 2008</p>
Niveau 1	<p>Het is waarschijnlijk dat hoog intensieve poliklinische revalidatie een positief effect heeft op het activiteitsniveau en de kwaliteit van leven.</p> <p>A2 Khan 2008; Patti 2002; Patti 2003</p>
Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat laag intensieve revalidatie en thuisrevalidatie leiden tot verbetering van de kwaliteit van leven, maar niet tot verbetering van het activiteitsniveau.</p> <p>B Pozzilli 2002; Stuifbergen 2003; DiFabio 1997; DiFabio 1998; A2 Khan 2008</p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat laag intensieve revalidatie leidt tot verbetering van de algemene gezondheid en sociale activiteiten voor mantelzorgers.</p> <p>B Guangenti-Tax 2000</p>

Oefentherapie

Niveau 1	<p>Het is waarschijnlijk dat oefentherapie een positief effect heeft op het activiteitsniveau (met name mobiliteit).</p> <p>A2 Rietberg 2005, Snook 2009 B Asano 2009, Beer 2008</p>
Niveau 2	<p>Het is waarschijnlijk dat het effect van oefentherapie groter is indien de oefeningen worden gedaan met supervisie.</p> <p>A2 Snook 2009 B Barret 2009</p>
Niveau 2	<p>Het is niet aangetoond dat een bepaald type oefentherapie de voorkeur heeft.</p> <p>A2 Rietberg 2005</p>

Samenvatting literatuur

Multidisciplinaire revalidatiebehandeling

In een systematische review (Khan 2007) 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 gedefiniëerd als een klinisch, poliklinisch of thuis uitgevoerd revalidatieprogramma dat gegeven werd door twee 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 schoen- en instrumentmakers en activiteitenbegeleiding of arbeidstherapie. Onderscheid werd gemaakt tussen setting (klinisch, poliklinisch en aan huis), 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 2007)

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 weken voor FIM	I: hoog-intensieve poliklinische MDR (6 dagen per week, 6 weken, daarna 6 weken thuis zelf oefenen) C: thuisoefeningen	A: FIM ↑ P: SF36 ↑, FIS ↑, SET ↑
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

Samengevat toonde deze review dat:

- klinische MDR een positief kortetermijneffect heeft op het activiteiten- en participatieniveau (sterk bewijs, beschikbare follow-up maximaal 6 maanden);
- hoog intensieve poliklinische revalidatie een positief kortetermijneffect 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);
- laag intensieve revalidatie leidt tot verbeteringen in sociale activiteiten voor mantelzorgers (beperkt bewijs).

Een RCT (Khan 2008) (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. Na 12 maanden liet de interventiegroep betere "Functional Independence Measure (FIM)"-scores zien op activiteitsniveau dan de controlegroep. Op participatieniveau werden geen verschillen gevonden tussen beide groepen op de "Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS)" en "General Health Questionnaire (GHQ)".

Oefentherapie

Er zijn 3 systematische reviews naar het effect van oefentherapie verricht (Rietberg 2005, 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 activiteitsniveau 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

	Uitkomstmaat	Meetinstrument
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 oefeningtherapie op mobiliteit (lopen). De 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 bestonden uit aerobe of non-aerobe 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.

Zoeken en selecteren

Alleen systematische reviews en gerandomiseerde controleonderzoeken (RCT's) van voldoende omvang en kwaliteit werden voor dit deel gebruikt. Omdat dubbelblind revalidatieonderzoek veelal niet mogelijk is, werd dit kwaliteitscriterium voor RCT's niet meegewogen.

Uit de literatuursearch voor bovenstaande vraag omtrent de behandeling voor het verbeteren van het activiteiten- en participatieniveau zijn 26 artikelen geselecteerd. Na full-tekst beoordeling bleken hiervan 13 studies relevant (Khan 2007, Khan 2008, Rietberg 2005, Asano 2009, Snook 2009, Beer 2008, Barrett 2009, Vaney 2004, Bombardier 2008, O'Hara 2002, NASA/MS Cooling Study Group 2003, Nilsagard 2006, McClurg 2008). De overige studies zijn geëxcludeerd omdat ze al geïnccludeerd waren in systematische reviews of omdat ze van onvoldoende methodologische kwaliteit waren.

In deze literatuursearch werden 9 interventies geïdentificeerd: multidisciplinaire revalidatie-behandelingen (klinisch, poliklinisch, aan huis), oefentherapie, robot-assisted looptraining, functionele elektrostimulatie, cannabis, motivational interviewing, professioneel begeleid zelfzorgprogramma, koeltherapie en neuromusculaire elektrostimulatie bij blaasdisfunctie. De resultaten voor multidisciplinaire behandelingen en oefentherapie zijn compleet. Omdat de gevonden resultaten voor robot-assisted looptraining, functionele elektrostimulatie (FES), cannabis, motivational interviewing, professioneel begeleid zelfzorgprogramma, koeltherapie en neuromusculaire elektrostimulatie (NMES) bij blaasdisfunctie incompleet zijn, en geen aanvullende literatuursearches gericht op deze interventies uitgevoerd konden worden, worden deze resultaten niet besproken. Voor de resultaten voor multidisciplinaire behandelingen en oefentherapie zullen de resultaten in detail worden besproken, en aanbevelingen geformuleerd worden. Dit gaat uiteindelijk om 5 van de 13 geselecteerde studies. De aanbevelingen betreffen dus niet het totale beleid op het gebied van de behandeling van de gevolgen van MS. Voor problemen op het gebied van arbeids-participatie wordt verwezen naar de module arbeidsparticipatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 30-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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?. *Multiple Sclerosis*, 15 (4), 412-421.

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.

- 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.
- 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.
- Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. (2007). Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev., 18 (2), 1-.
- Khan F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ, Khan F, Pallant JF, et al. (2008). Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 79 (11), 1230-1235.
- McClurg D, Ashe RG, Lowe-Strong AS. (2008). Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis--a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. NeuroUrol Urodyn., 27 (3), 231-7.
- Nilsagård Y, Denison E, Gunnarsson L. (2006). Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis - a randomized trial. Disability & Rehabilitation: Assistive Technology, 1 (4), 225-233.
- NASA/MS Cooling study Group (2003). 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, 60 (12), 1955-1960.
- 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.
- Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G, Rietberg MB, Brooks D, et al. (2005). Exercise therapy for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1, 1-.
- 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.
- Vaney CH (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.

Niet-medicamenteuze behandeling van vermoeidheid bij MS

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van niet-medicamenteuze behandeling van MS-gerelateerde vermoeidheid?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de waarde van een dieetinterventie bij MS-gerelateerde vermoeidheid?
2. Wat is de waarde van fysieke training bij MS-gerelateerde vermoeidheid?
3. Wat is de waarde van cognitieve gedragstherapie bij MS-gerelateerde vermoeidheid?
4. Wat is de waarde van energiemangement bij MS-gerelateerde vermoeidheid?
5. Wat is de waarde van multidisciplinaire revalidatiebehandeling van MS-gerelateerde vermoeidheid?

Aanbeveling

Zoek uit of er sprake is van primaire of secundaire vermoeidheid bij MS (zie module [Diagnostiek van vermoeidheid](#)).

Bespreek samen met de patiënt het inzetten van cognitieve gedragstherapie of fysieke training als behandeling voor MS-gerelateerde vermoeidheidsklachten. Informeer de patiënt hierbij over de inhoud en de belasting van de betreffende interventies. Evalueer het effect van de ingezette behandeling na 3 tot 4 maanden.

Besteed tijdens en na afronding van de gekozen interventie aandacht aan het bestendigen van het effect op de langere termijn.

Zet geen dieetinterventie, energiemangement of multidisciplinaire revalidatiebehandeling in om MS-gerelateerde vermoeidheid te behandelen. Overweeg de principes van energiemangement alleen in te zetten als er vragen zijn vanuit de patiënt over het verdelen van de activiteiten over de dag.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Uit de literatuursamenvatting blijkt dat zowel fysieke training als cognitieve gedragstherapie (CGT) klinisch relevante effecten zouden kunnen hebben op vermoeidheidsklachten direct na afloop van de interventie. Energiemangement en multidisciplinaire interventies lijken geen klinisch relevant effect te hebben op vermoeidheidsklachten. De bewijskracht is echter laag.

Er zijn een aantal belangrijke kanttekeningen te maken bij de gevonden studies en resultaten zoals beschreven in de literatuursamenvatting.

Heterogeniteit steekproeven

Een eerste kanttekening betreft de heterogeniteit binnen en tussen de bestudeerde steekproeven.

We zijn voornamelijk geïnteresseerd in de effecten van de behandelingen bij patiënten met primaire vermoeidheid, waarbij primaire vermoeidheid gedefinieerd wordt als vermoeidheid als directe consequentie van de pathofysiologische mechanismen van MS (Chaudhuri, 2004; MacAllister, 2005). Het onderscheid tussen primaire en secundaire vermoeidheid wordt in de literatuur echter vaak niet zo scherp gemaakt en de afwezigheid van secundaire oorzaken van vermoeidheid is in deze literatuurreview dan ook niet als inclusiecriteria gebruikt. Dit betekent dat in de totale bestudeerde steekproef mogelijk zowel patiënten met primaire vermoeidheid als patiënten met secundaire vermoeidheid zijn opgenomen. Het is onbekend of de gevonden resultaten van toepassing zijn voor een patiëntenpopulatie waarbij uitsluitend sprake is van primaire vermoeidheid. In de dagelijkse praktijk is het belangrijk om wel onderscheid tussen primaire en secundaire vermoeidheid te maken, omdat behandeling zich in het geval van secundaire vermoeidheid in eerste instantie zal moeten richten op het identificeren en behandelen van de (beïnvloedbare) oorzaken daarvan.

In deze literatuurreview is wel de aanwezigheid van vermoeidheid als inclusiecriteria gebruikt: bij de patiënten moest de aanwezigheid van vermoeidheid zijn vastgesteld aan de hand van een gevalideerde vermoeidheidsvragenlijst. De gebruikte vragenlijsten en de daarbij gehanteerde cut-off scores verschilden echter aanzienlijk tussen studies, hetgeen de totale bestudeerde steekproef zeer heterogeen maakt. Het blijft daarmee onduidelijk in hoeverre de hier gevonden resultaten van toepassing zijn voor specifieke subgroepen van patiënten (bijvoorbeeld patiënten met matige versus ernstige vermoeidheidsklachten).

Een derde factor die bijdraagt aan de heterogeniteit van de totale bestudeerde steekproef is het feit dat patiënten met sterk uiteenlopende maten van fysieke beperking zijn geïnccludeerd: van zeer mild aangedane patiënten tot patiënten die lopen met een loophulpmiddel. Ook hier blijft het dus onduidelijk in hoeverre de gevonden resultaten van toepassing zijn voor specifieke groepen van patiënten (bijvoorbeeld patiënten met matige versus ernstige fysieke beperkingen). Tegelijkertijd worden niet-ambulante patiënten veelal uitgesloten van deelname aan studies, hetgeen de representativiteit van gebruikte steekproeven beperkt en daarmee de mogelijkheden tot generalisatie van deze onderzoeksresultaten.

Heterogeniteit interventies

Een tweede kanttekening betreft de heterogeniteit van de aangeboden interventies. Er was sprake van grote variabiliteit tussen interventies, onder andere in inhoud, vorm, duur, setting en geboden begeleiding. Dit geldt voor alle typen onderzochte interventies: fysieke training, CGT en energimanagement. In deze literatuurreview is er desondanks voor gekozen om de diverse studies binnen een type interventie te poolen ten behoeve van meta-analyses; de resultaten van deze meta-analyses moeten vanwege de grote variabiliteit echter met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Duurzaamheid effecten

Hoewel direct na afloop van de interventies klinisch relevante positieve effecten worden gezien, lijkt het effect op lange termijn hiervan voor zowel fysieke training als CGT niet aanwezig. Wat nodig is om het positieve effect te bestendigen verdient nadere studie.

Individuele verschillen in geschiktheid

Bij fysieke training moet de patiënt de mogelijkheid hebben om de belasting en het uitvoeren van de training consequent en langdurig aan te kunnen gaan. Daarnaast is doorzettingsvermogen, eventueel ondersteund door coaching, nodig om het trainingsprogramma te kunnen volhouden.

CGT bij MS-gerelateerde vermoeidheid is gericht op het aanpakken van de factoren in het denken en het handelen die de vermoeidheid onderhouden dan wel versterken. Het is van belang dat de patiënt deze uitgangspunten kan herkennen en onderschrijven. Daarnaast is een goed ontwikkeld vermogen om te reflecteren op het eigen denken en handelen van belang. Wanneer aan een van deze twee voorwaarden niet voldaan is, zal de effectiviteit van de behandeling waarschijnlijk beperkt zijn.

Voorstel werkgroep

De behandeling van vermoeidheid begint bij diagnostiek van factoren die een (ondersteunende) rol kunnen spelen in de vermoeidheid en beïnvloedbaar zijn. Te denken valt aan pijn, nycturie, spasticiteit, slaapstoornis, depressie en bijwerking van medicatie. Zie ook de module [Diagnostiek van vermoeidheid](#). Behandelbare factoren moeten behandeld worden conform geldende standaard. Bij niet-behandelbare factoren kan, mede afhankelijk van de voorkeur van patiënt, een keuze gemaakt worden voor de interventie, waarbij CGT en fysieke training het meest aangewezen zijn.

Om een langdurig effect te bewerkstelligen kan het nuttig zijn om aanvullende sessies of gedeeltelijke herhaling aan te bieden. Naast deze interventies kan het, om de participatie te optimaliseren, nuttig zijn om patiënten door een ergotherapeut te laten begeleiden in het oppakken van activiteiten. Hierbij richt de ergotherapeut zich op het uitvoeren van betekenisvolle activiteiten ondanks vermoeidheid. De principes uit de energiemangement kunnen hierbij van belang zijn.

Gezien de gevonden resultaten in de literatuuranalyse, raadt de werkgroep af om een dieetinterventie, energiemangement of multidisciplinaire revalidatiebehandeling in te zetten met het doel om MS-gerelateerde vermoeidheid te behandelen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van deze interventies voor de patiënt is zich minder vermoeid te voelen, met het idee dat zij bijvoorbeeld meer activiteiten op een dag kunnen ondernemen en beter kunnen participeren. Fysieke training en CGT lijken te kunnen bijdragen aan vermindering van de vermoeidheid, maar dit betekent niet automatisch dat ze dan ook altijd een verbetering in activiteiten en participatie geven. Beide typen interventies vragen echter een grote investering van tijd en energie van de patiënt. Niet alle patiënten met MS zullen hiertoe bereid en/of in de gelegenheid zijn. Het is mogelijk dat een subgroep van patiënten met MS de voorkeur geeft aan medicamenteuze behandeling dan wel geen behandeling van vermoeidheid.

Kosten (middelenbeslag)

Er is voor deze module geen onderzoek gedaan naar de kosteneffectiviteit van de verschillende interventies. Echter, de werkgroep is van mening dat, indien de patiënt positief effect ervaart, het positieve effect zal opwegen tegen de kosten.

De kosten die de patiënt moet maken zijn afhankelijk van zorgverzekeringsvoorwaarden, noodzaak van gespecialiseerde zorgaanbieder en bereikbaarheid van zorgaanbod (denk aan reiskosten). Elke patiënt moet hierin in overleg met behandelaar individuele afwegingen maken.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Qua haalbaarheid is er misschien lichte voorkeur voor fysieke training, omdat fysiotherapie meestal dichtbij patiënt bereikbaar is. Hierbij spelen beschikbaarheid, kosten en wachtlijsten een rol. Fysiotherapie is over het algemeen goed toegankelijk in Nederland, hoewel de kosten voor de patiënt afhankelijk zijn van de zorgverzekering. CGT wordt daarentegen gegeven door psycholoog met specifieke vaardigheden, en met mogelijke wachtlijsten, die de beschikbaarheid verlagen.

Zowel fysieke training als CGT vergen een grote investering van tijd en energie van de patiënt. In de geïnccludeerde studies was de adherence vaker suboptimaal. Een goede begeleiding van patiënt bij de afwegingen om voor fysieke training of CGT te kiezen, zal aanvaardbaarheid en haalbaarheid mogelijk kunnen verbeteren.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Fysieke training en CGT lijken klinisch relevante positieve effecten op vermoeidheidsklachten te hebben. Echter, beide typen interventies vergen een grote investering van tijd en energie van de patiënt. Het is aannemelijk dat fysieke training langdurig volgehouden moet worden om blijvend effect op vermoeidheid te sorteren. Vanwege de algemene gezondheidseffecten is het stimuleren van gezond beweeggedrag aan te bevelen. Daarnaast lijkt de duurzaamheid van CBT vooralsnog beperkt.

Vanwege bovengenoemde redenen is het goed om samen met de patiënt een keuze te maken, zodat de interventie passend bij (de situatie van) patient is.

Energiemanagement en multidisciplinaire revalidatiebehandelingen lijken geen klinisch relevant effect te hebben op vermoeidheidsklachten. Voor dieetinterventies is het effect op vermoeidheid niet onderzocht. Deze interventies worden derhalve op dit moment niet aangeraden.

Onderbouwing

Achtergrond

Vermoeidheid is een van de meest gerapporteerde en meest belemmerende klachten en de meest belemmerende factor bij MS. Bij de behandeling van vermoeidheid is lange tijd gedacht dat patiënten met MS 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 behandeling ingezet om de vermoeidheid te verminderen of om er beter mee om te (leren) gaan. Er is echter veel praktijkvariatie in de behandeling van MS-gerelateerde vermoeidheid, en onduidelijkheid over de effectiviteit van de geboden behandelingen. Behandeling kan medicamenteus dan wel niet-medicamenteus van aard zijn. In deze analyse richten we ons op niet-medicamenteuze behandeling van MS-gerelateerde vermoeidheid. Zie hiervoor de module 'Medicamenteuze behandeling van vermoeidheid'.

Conclusies

Zoekvraag 1: Wat zijn de (on)gunstige effecten van een dieetinterventie op MS-gerelateerde vermoeidheid?

Er is geen conclusie mogelijk; er zijn geen studies gevonden die deze zoekvraag beantwoorden.

Zoekvraag 2: Wat zijn de (on)gunstige effecten van fysieke training op MS-gerelateerde vermoeidheid?

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	<p>Fysieke training lijkt een klinisch relevant effect te hebben op de vermoeidheidsklachten bepaald na afloop van de interventie bij vermoeide patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Heine, 2017; Hebert, 2011; Escudero-Urbe, 2017; Turner, 2016, Mäurer, 2018)</i></p>
-----------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of fysieke training effect heeft op het aantal adverse events bij vermoeide patiënten met MS.</p> <p>Gezien het absolute aantal gemelde AE's lijkt training wel relatief veilig te zijn.</p> <p><i>Bronnen: (Heine, 2017; Hebert, 2011; Escudero-Urbe, 2017, Turner, 2016, Mäurer, 2018)</i></p>
----------------------------	--

Zoekvraag 3: Wat zijn de (on)gunstige effecten van CGT op MS-gerelateerde vermoeidheid?

1. Vermoeidheidsklachten (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	<p>Cognitieve gedragstherapie lijkt een gunstig klinisch relevant effect te hebben op de vermoeidheidsklachten bepaald na afloop van de interventie van patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Moss-Morris, 2012; Pöttgen, 2018; Thomas, 2013; Van den Akker (2017); Van Kessel, 2008; en Van Kessel, 2016)</i></p>
-----------------------	--

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	<p>In verband met een zeer laag aantal events en de heterogene wijze waarop deze uitkomstmaat is gerapporteerd, is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van cognitieve gedragstherapie ten opzichte van een controleconditie (standaard zorg, wachtlijst controlegroep, actieve controlegroep) op het aantal adverse events.</p> <p>Het absolute risico op een adverse event is waarschijnlijk beperkt.</p>
--------------------	--

Zoekvraag 4: Wat zijn de (on)gunstige effecten van energiemangement op MS-gerelateerde vermoeidheid?

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	<p>Energiemangement lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op de vermoeidheidsklachten bepaald na afloop van de interventie van patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Blikman, 2017; Finlayson, 2011; Kos, 2007 en Mathiowetz, 2005)</i></p>
-----------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	<p>In verband met een zeer laag aantal events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van energiemanagement ten opzichte van een controleconditie op het aantal adverse events.</p> <p>Het absolute risico op een adverse event is waarschijnlijk beperkt.</p>
-------------------	---

Zoekvraag 5: Wat zijn de (on)gunstige effecten van een multidisciplinaire revalidatiebehandeling op MS-gerelateerde vermoeidheid?

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	<p>Een multidisciplinaire poliklinische revalidatiebehandeling lijkt na afloop van de interventie, ten opzichte van begeleiding door een MS-verpleegkundige, geen klinisch relevant effect te hebben op de vermoeidheidsklachten bij patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Rietberg, 2014)</i></p>
-----------------------	--

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	<p>In verband met een zeer laag aantal events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van een multidisciplinaire poliklinische revalidatiebehandeling ten opzichte van begeleiding door een MS-verpleegkundige op het aantal adverse events.</p>
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Zoekvraag 1: Wat zijn de (on)gunstige effecten van een dieetinterventie op MS-gerelateerde vermoeidheid?

Er zijn geen studies gevonden die de PICO beantwoorden

Zoekvraag 2: Wat zijn de (on)gunstige effecten van fysieke training op MS-gerelateerde vermoeidheid?

Beschrijving studies

Er konden vijf studies worden geïncludeerd waarbij het effect van fysieke training is onderzocht (Escudero-Urbe, 2017; Hebert, 2011; Heine, 2017; Mäuer, 2017 en Turner, 2016). De specifieke karakteristieken van de vijf studies zijn weergegeven in tabel 1. De onderzochte interventies verschilden sterk in opzet.

Escudero-Urbe (2017) was een pilot RCT naar de effecten van een trainingsprogramma (aerobe training en stretching) inclusief *whole-body vibration* (n=19) of balanstreining (n=18), ten opzichte van een conditie waarin geen interventie werd aangeboden tijdens de studieperiode (n=18; wachtlijstcontrolegroep). Vijfenvijftig vermoeide patiënten participeerden in de studie (FSS ≥ 4). Zeven patiënten zijn uitgevallen; vier patiënten zijn geëxcludeerd in verband met een relapse, en drie in verband met onvoldoende therapietrouw (< 30% aanwezig bij de trainingssessies). Alle uitvallers kwamen uit één van de twee interventiegroepen. Als uitkomstmaten zijn de Fatigue Severity Scale (FSS) en de Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) meegenomen.

Via de Cochrane review van Heine (2015) kon Hebert (2011) worden geïdentificeerd. Hebert (2011) was een Amerikaanse RCT naar het effect van zes weken vestibulaire revalidatie (n=12) of zes weken fysieke training (aerobe training en stretching; n=12) ten opzichte van geen interventie (n=13; wachtlijstcontrolegroep) op onder andere MS gerelateerde vermoeidheid. Patiënten met MFIS score ≥ 45 en beperkte balans namen deel

aan de studie. Eén patiënt uit de wachtlijstgroep is uitgevallen wegens ontevredenheid over zijn/haar allocatie. De resultaten van de vestibulaire revalidatie zijn voor deze literatuursamenvatting niet relevant, en worden verder buiten beschouwing gelaten.

Heine (2017) was een Nederlandse multicenter RCT naar het effect van 16 weken aerobe training op vermoeidheidsklachten, en maakte onderdeel uit van de TREFAMS-ACE study. Negentig ambulante patiënten met ernstige vermoeidheidsklachten (CIS20R ≥ 35 ; Checklist Individual Strength) namen deel aan de studie. Het interventieprogramma (n=43) bestond uit 12 door de fysiotherapeut begeleide sessies, en 36 niet-gesuperviseerde trainingen thuis. Patiënten in de controleconditie (n=46) werden 3x45 minuten gezien door een MS-verpleegkundige. De groepen waren niet geheel gelijk: De patiënten in de interventieconditie hadden een lagere EDSS-score (Expanded Disability Status Scale; gemiddeld verschil: -0,6), kortere tijd sinds diagnose (-3,7 jaar), waren jonger (-5,1 jaar) en hadden minder last van de beperkingen bij werk/opleiding. Er waren tijdens de interventieperiode vier drop-outs in de interventieconditie (zwangerschap n=1, niet-gerelateerde comorbiditeit n=1, stemmingsproblemen n=1 en behandelintensiteit n=1) en acht in de controleconditie (moeten reizen n=1, niet-gerelateerde comorbiditeit n=1, te intensief n=1, MS-exacerbatie n=2, onbekend n=2 en ontevreden over de allocatie n=1). Hiernaast misten van een aantal patiënten in de interventieconditie de data. In deze studie werd naast het effect van de interventie op vermoeidheid (CIS20R subschaal vermoeidheid (primaire uitkomstmaat), MFIS, FSS) ook het aantal relapses in kaart gebracht. Data werd geanalyseerd middels longitudinale mixed-model analyses. Hiernaast is er een vergelijking tussen de groepen gemaakt in het aantal patiënten met een klinisch relevante verandering in vermoeidheid (≥ 8 punten op de CIS20R subschaal vermoeidheid).

Mäurer (2017) was een Duitse multicenter RCT naar het effect van een gestructureerd online trainingsprogramma (e-training; bestaande uit twee keer per week krachttraining en één keer per week aerobe training onder supervisie via het internet door een fysiotherapeut of '*exercise therapist*') ten opzichte van geen e-training op vermoeidheidsklachten bij vermoeide patiënten (MFIS ≥ 14) die behandeld werden met fingolimod. De interventie duurde zes maanden, hierna werd het effect van de interventie geëvalueerd en kregen de patiënten in de controlegroep de gelegenheid deel te nemen aan de e-training. Het streefaantal van 226 patiënten is niet gehaald: uiteindelijk zijn 178 patiënten gerandomiseerd in de studie en is de studie gestopt wegens '*recruitment saturation*'. Van de 94 patiënten in de interventiegroep zijn er tien uitgevallen (terugtrekking consent n=6, adverse events n=2, loss to follow-up n=1, meting overgeslagen n=1), terwijl er van 84 patiënten in de controlegroep zes patiënten zijn uitgevallen (terugtrekking consent n=5, adverse events n=1). Vermoeidheid werd bepaald met de MFIS, en adverse events werden nagevraagd tijdens periodiek telefonisch contact. De data is geanalyseerd met ANCOVA, waarbij de allocatie en geslacht als factoren waren meegenomen en er gecorrigeerd is voor de baseline waarden van de MFIS, EDSS en aerobisch vermogen. Novartis Pharma GmbH heeft de studie en '*medical writing support*' gefinancierd. Zes van de acht auteurs hebben (sterke) banden met farmaceutische bedrijven.

Turner (2016) was een RCT waarin een vergelijking is gemaakt tussen een interventie bestaande uit educatie, grafische feedback, telefonische counseling en 'telehealth' monitoring (TC), en een controleconditie bestaande uit alleen '*self directed*' educatie (EC). De educatie bestond uit de verstrekking van een DVD aan alle patiënten. Op deze DVD werden de gezondheidsvoordelen van fysieke activiteit besproken en stonden educatie, demonstratie en verschillende workouts. Zie ook tabel 1 voor een nadere toelichting op de

interventies. Vierenzestig vermoeide patiënten (MFIS \geq 20) die < 300 minuten per week fysiek actief waren werden geïncludeerd. Eenendertig patiënten werden geloot naar de TC en 33 naar de EC. De interventie duurde zes maanden en het effect op vermoeidheid werd in kaart gebracht met de MFIS. Potentiële adverse events werden uitgevraagd met behulp van de aangepaste 13-item versie van de *MS-Related Symptom Checklist*. Data werd geanalyseerd met behulp van ANCOVA, waarbij leeftijd, geslacht, opleidingsniveau en de mobility performance score zijn geïncludeerd als covariaten. Er was slechts één deelnemer met missende gegevens.

Tabel 1 Karakteristieken van de studies waarbinnen het effect van fysieke training is onderzocht

Studie	n interventie/ n controle (totaal) Belangrijkste inclusiecriteria	Patiënt- karakteristieken, gemiddelde (standaarddeviatie)	Interventie	Controle	Meetin voor vermoe
Escudero- Uribe, 2017	19/18/18 (55) <u>Inclusiecriteria</u> * FSS \geq 4 * EDSS \leq 4,5	<u>Leeftijd:</u> I-1: 43,1 (10,2) I-2: 40,3 (8,9) C: 43,0 (9,3) <u>Geslacht</u> I-1: 63% vrouw I-2: 64% vrouw C: 78% vrouw <u>%Type MS</u> 100% RRMS <u>EDSS:</u> I-1: 3,0 (1,0) I-2: 3,2 (1,1) C: 3,2 (1,1)	Twaalf weken, 2x per week fysieke training (15-30 min aerobic training en 15-30 min oefeningen gebruik makend van lichaamsgewicht, coördinatie- en balansoefeningen waarbij er gebruik werd gemaakt van <i>whole body vibration</i> (I-1) of van een <i>Balance Trainer</i> system (I-2) en 15 min stretching. De duur en de intensiteit namen gedurende het programma toe, van 60 min per week naar 100 min per week, RPE van 11-12 tot 13-15). Setting: Groepsprogramma, 4-8 patiënten begeleid door een fysiotherapeut.	WachtlIJstcontrolegroep	Primair: * FSS * MFIS

Hebert (2011) (Heine, 2015)	13/13 (38) <u>Inclusiecriteria</u> * MFIS \geq 45 * loopafstand \geq 100 m met of zonder bijv. een kruk. * verminderde balans staand (<72 op de SOT)	<u>Leeftijd:</u> I: 42,6 (10,4) C: 50,2 (9,2) <u>Geslacht:</u> I: 85% vrouw C: 85% vrouw <u>Type MS:</u> I: 85% RRMS, 15% SPMS C: 92% RRMS, 8% SPMS	Zes weken, 2x per week, ~40 min fysieke training, gericht op 2x 15 min uithoudingsvermogen (65-75% HRpeak; 11-14 RPE) en stretchen. Hiernaast ook thuistraining en 5 min scholing in vermoeidheidsmanagement. Setting: Poliklinisch.	Wachtlijstcontrolegroep	Primair: *MFIS
Heine (2017) TREFAMS-ACE studie	43/46 (89) <u>Inclusiecriteria</u> * CIS20R subschaal vermoeidheid \geq 35 * EDSS \leq 6,0 <u>Exclusiecriteria</u> HADS >11.	<u>Leeftijd:</u> I: 43,1 (9,8) C: 48,2 (9,2) <u>Geslacht</u> I: 74% vrouw C: 72% vrouw <u>%Type MS</u> I: 72% RRMS, 21% PPMS C: 74% RRMS, 15% PPMS <u>EDSS: (Mediaan, IQR)</u> I: 2,5 (2,0-3,5) C: 3,0 (2,0-3,5) <u>ziekteduur (mediaan, IQR):</u> I: 7,0 (2,0-10,0) C: 12,0 (2,0-19,0)	Zestien weken, 3x per week 30 min aerobic interval training op een fietsergometer. Een training bestond uit 6 intervallen, waarbinnen er 3 min op 40% van Wmax (bepaald tijdens CPET op baseline en na 8 weken) werd gefietst, gevolgd door 1 min op 60% en 1 min op 80%. Setting: 12 gesuperviseerde trainingen door een fysiotherapeut (polikliniek) en 36 ongebeleide trainingen thuis.	Zestien weken, drie consulten van 45 minuten bij de MS verpleegkundige. Patiënten kregen onder andere informatie over MS gerelateerde vermoeidheid. Ook werd aangegeven dat de zorgen van de patiënt serieus werden genomen.	Primair: *CIS20R subschaal Secundair: * MFIS * FSS * overig van de

Mäurer, 2017	94/84 (178) <u>Inclusiecriteria</u> * MFIS \geq 14 * EDSS \leq 3,5 * stable fingolimod therapy for > 1 month	<u>Leeftijd:</u> I: 40,9 (10,4) C: 39,4 (8,7) <u>Geslacht</u> I: 68,8 % vrouw C: 67,9 % vrouw <u>%Type MS</u> 100% RRMS <u>EDSS:</u> I: 2,2 (1,0) C: 2,2 (1,1, <u>Aantal relapses in de laatste 6 maanden:</u> I: 100% 0, 0% 1 C: 95,2 % 0, 4,8% 1 -	Zes maanden, geïndividualiseerd trainingsprogramma, 2x in de week krachttraining en 1x per week training op uithoudingsvermogen. Balans en oefeningen gericht op de 'core stabiliteit' konden worden toegevoegd. Het schema werd uitgelegd tijdens een tweedaagse introductie groepsessie. De intensiteit was matig en progressief. Patiënten hielden een beweegdagboek bij en noteerde uitgevoerde oefeningen. Setting: online, thuis. Begeleiding door een fysiotherapeut of 'exercise therapist'.	Wachtlijstcontrolegroep	Primair: *MFIS Secund * Würzk Fatigue for MS :
--------------	--	--	---	-------------------------	---

Turner (2016)	31/33 (64) <u>Inclusiecriteria</u> * MFIS \geq 20 * EDSS-S \leq 6.5 * minder dan 300 minuten per week fysiek actief	<u>Leeftijd:</u> I: 52,7 (11,6) C: 53,6 (13,1) <u>Geslacht</u> I: 29% vrouw C: 42% vrouw <u>%Type MS</u> I: 65,5% RRMS C: 69,7% RRMS <u>MS-gerelateerde beperking zoals bepaald met de Mobility performance Scale :</u> I: 2,35 (1,5) C: 2,73 (1,4) <u>Medicatie voor depressie</u> I: 73,3 (22) % ja C: 57,6 (19) % ja -	Zes maanden. Naast de DVD (zie hiernaast) ook telefonische counseling en telehealth monitoring om fysieke activiteit te promoten. De telefonische counseling bestond uit 6-weekelijkse sessies waarin geïndividualiseerde feedback en ondersteuning werden gegeven, en waarbij gebruik werd gemaakt van de principes van motivational interviewing. Deze counseling had als doel de patiënten te motiveren en vertrouwen te geven. Voor de telehealth monitoring ontvingen de patiënten een 'apparaat' dat aangesloten kon worden op de telefoonlijn. De monitor kon een herinnering geven voor het doen van fysieke activiteit en vroeg de deelnemer elke week naar de gedane fysieke activiteit en de voorgang qua doelen. Patiënten die de doelen niet haalden kregen vragen over de ervaren barrières. Patiënten die de vragen niet invulden of de doelen niet haalden werden gebeld voor extra counseling en waar nodig het oplossen van problemen.	Alle patiënten ontvingen een DVD waarin de gezondheidsvoordelen van regelmatige fysieke activiteit werden uitgelegd, en waarop ook een educatieprogramma en specifieke workouts stonden. Patiënten werden aangeraden de DVD te bekijken en gebruik te maken van de aanbevelingen op de DVD.	Primair: * MFIS
---------------	---	--	--	---	--------------------

RRMS: relapsing-remitting MS; SPMS: Secondary progressive MS; PPMS: primary-progressive MS; I: Interventie; C: Controleconditie; IQR: interkwartielafstand; EDSS: Expanded Disability Status Scale; SOT: Sensory Organization Test, HRpeak: peak heart rate, RPE: Borg Rating of Perceived exertion, CPET: cardiopulmonary exercise test; HADS: Hospital Anxiety and Depression Schale.

Meetinstrumenten:

MFIS: Modified Fatigue Impact Scale, 21-items, schaal van 0-84, meet de ervaren impact van vermoeidheid. Hogere scores impliceren een grotere impact van de vermoeidheid.

FSS: 9-items, meet de ernst van de vermoeidheid. Hogere scores impliceren meer ernstige vermoeidheid.

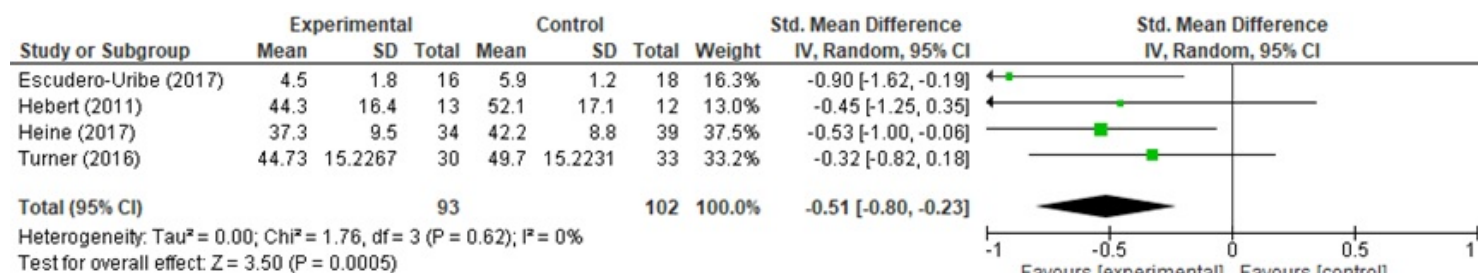
CIS-20R fatigue subscale: Checklist Individual Strength fatigue subscale; 8 items op een 7-punt likert schaal, totaalscore tussen 8 en 56 punten, evalueert diverse aspecten van vermoeidheid.

Resultaten

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

De resultaten van de individuele studies op vermoeidheid zijn weergegeven in de bijlage (evidencetabellen). De scores op de vermoeidheidsschalen die waren geïnccludeerd als primaire uitkomstmaat en zoals bepaald na afloop van de interventie of na gelijke tijd voor de controlegroep, zijn gepoold, zie ook figuur 1. Van Escudero-Urbe (2017) zijn de scores op de FSS van de whole body vibration groep en de controlegroep geïnccludeerd. De resultaten van Mäurer (2018) konden niet geïnccludeerd worden, aangezien de post-interventie waarden voor de groepen niet zijn gerapporteerd.

De meta-analyse laat zien dat de vermoeidheidsklachten statistisch significant en klinisch relevant minder zijn na afloop van een interventie bestaande uit fysieke training dan na gelijke tijd in een controleconditie (gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD): -0,51, 95% -0,80 tot -0,23). In Mäurer (2018) was er geen statistisch significant verschil en waarschijnlijk ook geen klinisch relevant verschil tussen de groepen gedurende de studieperiode ($\beta = -2,4$, 95%BI -5,7 tot 0,92; MFIS); analyses gecorrigeerd voor baseline waarden.



Figuur 1 Het effect van fysieke training/activiteit op vermoeidheidsklachten direct post-interventie

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Escudero-Urbe (2017) rapporteerde dat er geen sprake was geweest van ongelukken of adverse events gerelateerd aan training.

Hebert (2011) rapporteerde dat één patiënt uit de fysieke training groep door de enkel was gegaan tijdens een training.

Heine (2017) rapporteerde dat de odds voor mensen met relapsing-remitting MS om een relapse te rapporteren 0,3 (95%BI 0,1 tot 0,8) in het voordeel was van de interventiegroep. De odds om voor een relapse behandeld te worden met steroïden voor patiënten met relapsing-remitting MS was 0,9 (95%BI 0,2 tot 3,7; analyses gecorrigeerd voor ziekte-ernst).

Mäurer (2018) rapporteerde een incidentie van AE's van 58,5% voor de interventiegroep en van 60,7% voor de controlegroep. Er was één SAE in de controlegroep (toename gamma-glutamyl transferase). 89,4% van de patiënten in de interventiegroep en 95,2% in de controlegroep waren 'relapsvrij'.

Turner (2016) rapporteerde dat er geen statistisch significante verschillen waren in MS-symptomen tussen de groepen tijdens de studieperiode (data verder niet gerapporteerd).

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen op een hoge bewijskracht. De bewijskracht voor de uitkomstmaat vermoeidheid is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (geen blinding; risk of bias) en de imprecisie (de grens van klinische relevantie ligt binnen het betrouwbaarheidsinterval). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is met drie niveaus verlaagd, gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (geen blinding; risk of bias), de imprecisie (beperkte aantal events en de studies zijn niet ontworpen om verschillen in AE's aan te tonen, waarschijnlijk zijn de studies dus 'underpowered' geweest) en de heterogeniteit in hoe deze uitkomstmaat is bepaald in de verschillende studies. De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

Zoekvraag 3: Wat zijn de (on)gunstige effecten van CGT op MS-gerelateerde vermoeidheid?

Beschrijving studies

In totaal konden voor deze uitgangsvraag vijf RCT's worden geïncludeerd. Drie van deze RCT's zijn beschreven in de review van Wendebourg (2016). Deze review en de overige twee RCT's worden hieronder kort besproken, de studiekenmerken zijn verder weergegeven in tabel 2. De onderzochte interventies verschilden sterk in setting en de mate van begeleiding.

Wendebourg (2017) was een systematische review naar het effect van patiënteducatieprogramma's op vermoeidheid bij MS. PubMed en de Cochrane Library werden met een beperkte zoekstrategie tot januari 2016 doorzocht. RCT's waarin tenminste 30 patiënten hadden deelgenomen (die niet per se vermoeid waren) en vermoeidheid de primaire uitkomstmaat was, werden geïncludeerd. Een educatieprogramma was gedefinieerd als een interventie waar patiënten informatie of scholing krijgen in strategieën om met de vermoeidheid om te gaan. De Cochrane Risk of Bias tool is gebruikt om het risico op vertekening van de geïncludeerde studies in kaart te brengen.

De drie door Wendebourg (2017) geïncludeerde studies waaraan specifiek patiënten met vermoeidheidsklachten hadden deelgenomen en de interventie specifiek uit CGT bestond zijn onder deze vergelijking opgenomen (Moss-Morris, 2012; Thomas, 2013 en Van Kessel, 2008). Een aantal gegevens over deze studies zijn door Wendebourg (2017) niet beschreven, om de gegevens aan te vullen zijn de methode- en resultatensecties van de individuele studies geraadpleegd.

Pöttgen (2018) was een RCT waarin het effect van een online aangeboden 12 weken durende CGT-interventie (ELEVIDA) werd onderzocht. Patiënten met een score van ≥ 43 op de *Fatigue Scale of Motor and Cognition*

(FSMC) werden na het invullen van de baseline vragenlijsten gerandomiseerd naar de interventie (n=139) of de controlegroep (n=136). De uitval in deze studie was behoorlijk (19%; veelal onbekende redenen) en groter in de interventiegroep (na 12 weken n=36) dan in de controlegroep (na 12 weken n=9). De auteurs rapporteren echter dat de drop-outs vrij extreme toename in vermoeidheid moeten hebben gehad voordat de resultaten qua conclusie op basis van statistische significantie zouden veranderen. Het effect van de interventie werd primair geëvalueerd op de *Chalder Fatigue scale*. Een van de co-auteurs werkt voor het bedrijf dat het programma heeft ontwikkeld en uitgeeft.

Van den Akker (2017), onderdeel van TREFAMS-ACE programma, was een Nederlandse multicenter RCT naar het effect van CGT (n=44) ten opzichte van een controleconditie die bestond uit drie 45 minuten consulten door een verpleegkundige (n=47). Het interventieprogramma duurde vier maanden, en in deze vier maanden werden 12 sessies bij gecertificeerde psychologen aangeboden. Vermoeidheid werd in kaart gebracht met behulp van de CIS20r subschaal vermoeidheid (primaire uitkomstmaat), de FSS en de MFIS. Het aantal uitvallers en het aantal non-responders was na vier maanden groter in de controlegroep (zes non-responders en zes drop-outs) dan in de interventiegroep (twee non-responders en drie drop-outs). Data werd geanalyseerd middels mixed-model analyses. Hiernaast is er een vergelijking tussen de groepen gemaakt in het aantal patiënten met een klinisch relevant verandering in vermoeidheid (≥ 8 punten op de CIS20R subschaal vermoeidheid).

Tabel 2 Karakteristieken van de studies waarbinnen het effect van CGT is onderzocht

Studie	n interventie/ n controle (totaal) Belangrijkste inclusiecriteria	Patiënt-karakteristieken, gemiddelde (standaarddeviatie)	Interventie	Controle	meetinstrumente voor vermoeidheid

Moss-Morris (2012)	23/22 (45) <u>Inclusiecriteria</u> * Fatigue scale ≥ 4 bij gebruik van binaire scoringsmethode (Chalder) * Ambulant, mogelijkheid om > 100 te lopen met of zonder stok.	<u>Leeftijd:</u> I: 40,1 (17,8) C: 41,8 (11,4) <u>Geslacht</u> I: 70% vrouw, C: 94% vrouw <u>Type MS:</u> I: RRMS 43,5%, SPMS 30,4% C: RRMS 70,6%, SPMS 11,8% <u>Time sinds diagnoses in jaren</u> I: 21 (9,1) C: 16 (7,9) <u>In staat om 500 m of meer te lopen zonder hulpmiddel of rust:</u> I: 39,1% ja C: 58,8% ja	Acht tot tien weken durende online interactieve CGT-behandeling (MS Invigor8) met 8 25-50 minuten durende sessies met huiswerkopdrachten. Hiernaast tot 3 30-60 min telefonische sessies ter ondersteuning. Setting: Online en telefonisch	Standaardzorg. Deze groep kreeg na de follow-up meting toegang tot het online gedeelte.	Primair: * Ordinale versie van de <i>Fatigue scale</i> *MFIS
--------------------	---	---	---	---	--

Pöttgen (2018)	139/136 (275) <u>Inclusiecriteria</u> * Fatigue Scale of Motor and Cognition ≥ 43	<u>Leeftijd:</u> I: 40,8 (11,1) C: 41,9 (9,4) <u>Geslacht:</u> I: 82% vrouw C: 79% vrouw <u>Type MS:</u> I: RRMS 70,5%, SPMS 15,1% C: RRMS 75,0% SPMS 14% <u>Ziekte modificerende behandelingen:</u> I: 30,9% nee C: 16,9% nee <u>Antidepressiva:</u> I: 23,7% ja C: 20,6% ja	Twaalf weken durend interactief vermoeidheidsmanagement programma met huiswerk oefeningen, en dat gebaseerd is op de principes van CGT en gerelateerde psychotherapeutische benaderingen. Patiënten werden aangeraden het programma één of twee keer per week te bezoeken. Setting: online	Wachtlijstcontrole, men kreeg na 24 toegang tot het programma.	Primair * Chalder Fatigue Scale Secundair * Fatigue Scale of Motor and Cognitive functions
Thomas (2013)	84/80 (164) <u>Inclusiecriteria</u> * FSS ≥ 4 * ambulante	<u>Leeftijd:</u> I: 48,0 (10,2) C: 50,1 (9,1) <u>Geslacht:</u> I: 73% vrouw C: 73% vrouw <u>Type MS (zelf gerapporteerd):</u> I: RRMS 43%, SPMS: 20% C: RRMS 51%, SPMS 29%	CGT en energie effectiviteitstraining om vermoeidheidservaringen te normaliseren, behulpzame manieren van denken over vermoeidheid aan te leren en het gebruik van energie meer efficiënt te maken. De interventie bestond uit 6 90 min durende sessies begeleid door 2 zorgverleners (verpleegkundigen, ergotherapeuten of fysiotherapeuten). Setting: Groepstherapie, n= 6 tot 12. Voornamelijk gegeven in hotels.	Standaardzorg	Primair: Global Fatigue Severity subscale van de FAI secundair: * De overige subschalen van FAI * Fatigue Symptom Inventory

Van den Akker (2017)	<p>44/47 (91)</p> <p><u>Inclusiecriteria</u> * CIS20r fatigue ≥ 35 * EDSS ≤ 6</p> <p><u>Exclusiecriteria</u> HADS >11</p>	<p><u>Leeftijd:</u> I: 50,6 (8,3) C: 46,4 (11,6)</p> <p><u>Geslacht:</u> I: 71% vrouw C: 83% vrouw</p> <p><u>Type MS</u> I: RRMS 73%, SPMS: 11% C: RRMS 75%, SPMS 15%</p> <p><u>Tijd sinds diagnose, mediaan (IQR):</u> I: 8,2 (2,9-14,2) C: 5,2 (2,1-1,5)</p> <p><u>Mediaan EDSS (IQR):</u> I: 3,0 (2,8-3,6) C: 2,5 (2,3-3,0)</p> <p><u>HADS depressie</u> I: 5,6 (3,6) C: 4,8 (2,8)</p>	<p>Zestien weken 'patiënt tailored' CGT bestaande uit 12 sessies begeleid door een gecertificeerde psycholoog. Onderdelen waren het geven van informatie, het formuleren van doelen, adresseren van de gedachten en gedragingen die de vermoeidheid in stand houden, het integreren van de opgedane vaardigheden in het dagelijkse leven en het omgaan met teruggekeerde vermoeidheid.</p> <p>Setting: Individueel, persoonlijk contact</p>	<p>Drie consulten van 45 min in 16 weken bij de MS verpleegkundige (aandachtcontrole). Patiënten kregen onder andere informatie over MS gerelateerde vermoeidheid. Ook werden de persoonlijke ervaringen van patiënten met het omgaan met vermoeidheid bediscussieerd.</p> <p>Setting: Individueel, persoonlijk contact</p>	<p>Primair * CIS-20r fatig subscale</p> <p>Secundair * FSS * MFIS * overige schalen van de CIS-20r</p>

Van Kessel (2008)	35/37 (72) <u>Inclusiecriteria</u> * EDSS ≤ 6 * Fatigue scale ≥ 4 Exclusiecriteria psychologische aandoeningen waarbij deelname aan de studie ongepast zou zijn.	<u>Leeftijd:</u> I: 42,9 (9,3) C: 47,0 (9,5) <u>Geslacht</u> I: 80% vrouw C: 70% vrouw <u>Type MS:</u> I: RRMS 66%, SPMS: 31% C: RRMS 49%, SPMS 30% <u>Gemiddelde EDSS:</u> I: 3,0 (1,8) C: 3,8 (1,5)	Acht weken durende CGT, inclusief huiswerkopdrachten, 8 maximaal 50 minuten durende sessies die werden geïndividualiseerd en begeleid door een klinisch psycholoog. Setting: Persoonlijk (3 sessies) en telefonisch contact (5 sessies)	Acht weken durende relaxatietraining, 8 maximaal 50 minuten durende sessies, ter controle voor de aandacht en tijd van de behandelaar in de interventiegroep. Doel was dat patiënten leerden hoe bewust te ontspannen en de spierspanning te verlagen. Setting: zelfde als interventie.	* Fatigue Scale
-------------------	---	--	--	--	-----------------

I: Interventie; C: Controleconditie; EDSS: Expanded Disability Status Scale, RRMS: Relapsing-remitting MS; SPMS: Secondary progressive MS; I: Interventie; C: Controleconditie; IQR: interkwartielafstand; CGT: Cognitieve gedragstherapie

***Meetinstrumenten**

FAI: Fatigue Assessment Instrument: potentiële range 1-7, hogere scores impliceren een grotere vermoeidheid.

FIS: 40-items, meet de ervaren impact van vermoeidheid. Hogere scores impliceren een grotere impact van de vermoeidheid.

FSS: 9-items, meet de ernst van de vermoeidheid. Hogere scores impliceren meer ernstige vermoeidheid.

MFIS: 21-items, meet de ervaren impact van vermoeidheid. Hogere scores impliceren een grotere impact van de vermoeidheid.

(Chalder) Fatigue scale: 11-items, meet de ernst van de fysieke en mentale vermoeidheid.

work and Social adjustment scale: meet de beperkingen die men ervaart door de vermoeidheid.

CIS-20R: Checklist Individual Strength fatigue subscale; 8 items, totaalscore tussen 8 en 56 punten, evalueert diverse aspecten van vermoeidheid.

GFS: Global Fatigue Severity subscale van de Fatigue Assessment Instrument, range 1-7, hogere scores

impliceren ernstigere vermoeidheid.

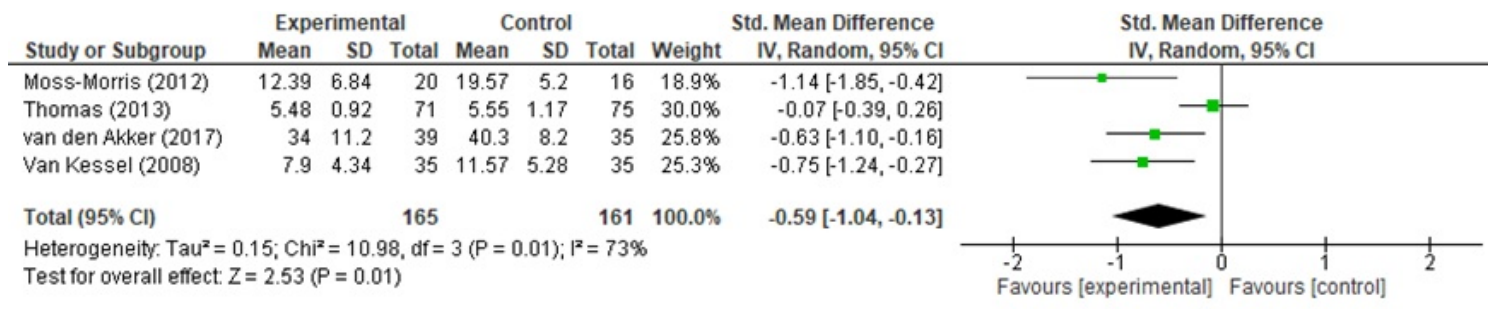
FSMC: Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions.

Resultaten

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

De resultaten van de individuele studies zijn opgenomen in de bijlage (Evidencetabellen). De post-interventie resultaten van de geïncludeerde studies zijn gepooled, zie figuur 2. Moss-Morris (2012) heeft niet specifiek benoemd wat de primaire uitkomstmaat was, voor deze studie zijn de resultaten op de (Chalder) Fatigue Scale geïncludeerd. De resultaten van de studie van Pöttgen (2018) konden niet worden geïncludeerd, aangezien de ruwe data alleen zijn weergegeven in een klein figuur.

CGT had een gunstig effect op de vermoeidheidsklachten in vergelijking tot de geïncludeerde controle condities: SMD: -0,59, 95%BI -1,04 tot -0,13, $I^2=73%$ (resultaten niet weergegeven). Zoals in bovenstaande alinea beschreven konden de resultaten van Pöttgen (2018) niet worden geïncludeerd in de analyse, in deze studie werd een statistisch significant verschil gevonden tussen de groepen in scores op de Chalder Fatigue Scale bij het meetmoment na 12 weken, in het voordeel van de interventiegroep (gemiddeld verschil = -2,7, 95%BI -1,2 tot -4,3; analyses met multiële imputaties en gecorrigeerd voor baseline waarden en geslacht).



Figuur 2 Het effect van CGT op vermoeidheidsklachten direct post-interventie

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Moss-Morris (2012) rapporteerde dat er geen adverse events waren gemeld.

Pöttgen (2018) rapporteerde dat één patiënt uit de controlegroep onverwacht was gestorven, er was verder weinig informatie over deze SAE bekend. Verder waren er acht patiënten uit de interventiegroep en 23 in de controlegroep waarbij de vermoeidheid was toegenomen. Elf patiënten (vijf in de interventiegroep en zes in de controlegroep) overschreden gedurende de studie de klinische grens voor depressie (HADS-D>8) en 17 de grens voor angst (respectievelijk zes en 11 patiënten).

Thomas (2013) rapporteerde dat er geen adverse events zich hadden voorgedaan.

Van Kessel (2008) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd. Van Kessel (2008) noemt wel dat zeven patiënten een relapse hebben gehad, maar niet de verdeling van deze patiënten over de studie-armen.

Van der Akker (2017) rapporteerde dat zich tijdens de studieperiode één SAE (relaps; met ziekenhuisopname) in de CGT-groep en twee SAE's in de controlegroep (relaps n=1, galblaasoperatie n=1) hadden voorgedaan.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vermoeidheid is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; geen blinding, in sommige studies ook loss to follow-up) en de imprecisie (de grens van klinische relevantie wordt overschreden). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is in verband met het lage aantal cases en de heterogeniteit waarop deze uitkomstmaat is bepaald, niet gegradeerd.

Zoekvraag 4: Wat zijn de (on)gunstige effecten van energiemangement op MS-gerelateerde vermoeidheid?

In totaal konden er vier RCT's worden geïncludeerd. Drie van deze RCT's zijn beschreven in de review van Wendebourg (2017). Deze review en de overige RCT worden hieronder kort besproken, de studie karakteristieken zijn verder weergegeven in tabel 3.

Wendebourg (2017) was een systematische review naar het effect van patiënteducatieprogramma's op vermoeidheid bij MS. PubMed en de Cochrane Library werden met een beperkte zoekstrategie tot januari 2016 doorzocht en RCT's waarin tenminste 30 patiënten (die niet per se vermoeid waren) hadden deelgenomen en vermoeidheid de primaire uitkomstmaat was geïncludeerd. Een educatieprogramma was gedefinieerd als een interventie waar patiënten informatie of scholing krijgen in strategieën om met de vermoeidheid om te gaan. De Cochrane Risk of Bias tool is gebruikt om het risico op vertekening van de geïncludeerde studies in kaart te brengen.

De drie door Wendebourg (2017) geïncludeerde studies waaraan specifiek patiënten met vermoeidheidsklachten hadden deelgenomen en waarbinnen de interventie specifiek uit energiemangement of zelfmanagement bestond zijn onder deze vergelijking opgenomen (Finlayson, 2011; Kos, 2007 en Mathiowetz, 2005). Een aantal gegevens over deze studies zijn door Wendebourg (2016) niet beschreven, om de gegevens aan te vullen zijn de methode- en resultatensecties van de individuele studies geraadpleegd.

Blikman (2017), onderdeel van het TREFAMS-ACE-programma, was een Nederlandse multicenter RCT naar het effect van energiemangement (n=36) ten opzichte van een controleconditie (n=40; zie hieronder). Oorspronkelijk namen 86 patiënten deel. Echter tien patiënten (zes uit de interventiegroep en vier uit de controlegroep) zijn uitgevallen gedurende de interventieperiode, en men heeft deze patiënten verder geëxcludeerd. Het interventieprogramma duurde vier maanden. Patiënten volgden in deze periode 12 sessies bij een ergotherapeut. De patiënten uit de controlegroep volgden drie consulten van 45 minuten bij een verpleegkundige. Vermoeidheid werd in kaart gebracht met behulp van de CIS20r subschaal vermoeidheid (primaire uitkomstmaat), de FSS en de MFIS. Data werden geanalyseerd middels linear mixed-model analyses.

Tabel 3 Karakteristieken van de studies waarbinnen het effect van energiemangement is onderzocht

Studie	n interventie/ n controle (totaal) Belangrijkste inclusiecriteria	Patiënt- karakteristieken, gemiddelde (standaarddeviatie)	Interventie	Controle	Mee voor vern
Blikman (2017)	36/40 (86) <u>Inclusiecriteria</u> * CIS20r subschaal vermoeidheid ≥35 * EDSS≤6 <u>Exclusiecriteria</u> HADS >11	<u>Leeftijd</u> I: 47,7 (11,0) C: 46,6 (11,5) <u>Geslacht</u> I: 81% vrouw C: 68% vrouw <u>%Type MS</u> I: RRMS 76%, SPMS 17%. C: RRMS 73%, SPMS 16%. <u>EDSS, mediaan (IQR)</u> I: 2,5 (2-4) C: 1.8 (1-4)	Energieconservatieprogramma, 12 sessies in 4 maanden door een ergotherapeut. Setting: individueel	Drie consulten van 45 minuten in 16 weken bij de MS verpleegkundige. Patiënten kregen onder andere informatie over MS gerelateerde vermoeidheid.	Prim CIS- vern secu * FS * MF * ov van
Finlayson (2011)	94/96 (190) <u>Inclusiecriteria</u> * FSS≥4 * <i>Weighted score on the short version of the Blessed Orientation Memory Concentration test</i> ≥12	De demografische gegevens zijn alleen voor de gehele groep gegeven. - <u>Leeftijd</u> : 56 (9) <u>geslacht</u> : 79% vrouw <u>Type MS</u> : RRMS 52%, SPMS 22% "Allocation group comparisons confirmed the success of the random allocation."	Zes weken durend vermoeidheidsmanagement- programma. Wekelijks 70 min teleconference begeleid door ergotherapeut. Hiernaast ontvingen de deelnemers een handleiding met een beschrijving van de grote lijnen van de sessies, een 'worksheet' en huiswerkopdrachten. Setting: Groep (n=5-7)	Wachtlijstcontrole, na eerste meetmoment kreeg deze groep de interventie aangeboden.	Prim * FIS * FS

Kos (2007)	<p>28/23 (51)</p> <p><u>Inclusiecriteria</u> * ≥ 3 op de fatigue subscale of the Guy's Neurological Disability Scale * ambulant voor >100m zonder hulpmiddel</p>	<p><u>Leeftijd</u> I:42,9 (9,1) C:44,5 (9,9)</p> <p><u>Geslacht</u> I:71% vrouw C:65% vrouw</p> <p><u>%Type MS</u> I: RRMS 72% C: RRMS 61%</p>	<p>Vier weken durend vermoeidheidsmanagement-programma waarin er informatie werd gegeven en er werd gediscussieerd. Vier 2 uur durende sessies. Onderwerpen die bijv. aan bod kwamen: strategieën om met vermoeidheid om te gaan, medicamenteuze behandeling, dieet, het informeren en omgaan met de omgeving, slaap en beweging.</p> <p>Setting: Groep</p>	<p>Vier weken placebo (vier 2 uur sessies) en wachtlijstcontrole. Tijdens de placebobehandeling werden onder andere rijvaardigheid, communicatieve vaardigheden en manieren om te tillen besproken. Deze groep kreeg na 6 maanden de interventie aangeboden.</p>	<p>Prim MFI</p> <p>Secu * FS</p>
------------	---	--	---	--	--

Mathiowetz (2005)	78/91 (169) <u>Inclusiecriteria</u> * FSS \geq 4	De gegevens zijn alleen voor de gehele groep gegeven. <u>Leeftijd</u> : 48,3 (8,4) <u>Geslacht</u> : 82,8 %vrouw <u>Type MS</u> : RRMS 61,5%, SPMS 18,9% Other factors affecting fatigue: yes 24,3%# Er waren geen statistisch significante verschillen in patiëntkarakteristieken per groep.	Zes weken durend Energieconservatieprogramma. Zes 2 uur durende gestructureerde sessies begeleid door ergotherapeuten. De interventie was gebaseerd op de 'theory of psychoeducational group development' en onderdelen die aan bod kwamen waren onder andere het belang van rust gedurende de dag, positieve en effectieve communicatie en prioriteren stellen. Setting: Groep, bestaande uit 7-10 patiënten. In gemeenschapsgebouwen (onder andere kerken, bibliotheken).	Wachtlijscntrole.	*FIS
-------------------	--	--	--	-------------------	------

I: Interventie; C: Controleconditie; EDSS: Expanded Disability Status Scale, RRMS: Relapsing-remitting MS; SPMS: Secondary progressive MS; I: Interventie; C: Controle conditie; IQR: interkwartielafstand.

#onduidelijke welke factoren hierbij werden meegenomen.

***Meetinstrumenten**

FIS: 40-items, meet de ervaren impact van vermoeidheid. Hogere scores impliceren een grotere impact van de vermoeidheid.

FSS: 9-items, meet de ernst van de vermoeidheid. Hogere scores impliceren meer ernstige vermoeidheid.

MFIS: 21-items, meet de ervaren impact van vermoeidheid. Hogere scores impliceren een grotere impact van de vermoeidheid.

CIS-20R: Checklist Individual Strength, fatigue subscale; 8 items, totaalscore tussen 8 en 56 punten, evalueert diverse aspecten van vermoeidheid.

Resultaten

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Van slechts twee van de vier studies zijn de resultaten dusdanig gepresenteerd dat deze geïnccludeerd zouden kunnen worden in een meta-analyse. We kiezen er daarom voor om hieronder kort de resultaten per studie kort te beschrijven. Een uitgebreidere weergave van resultaten van de studies is te vinden in de bijlage.

Blikman (2017) rapporteerde dat er geen statistisch significante verschillen waren tussen de groepen met

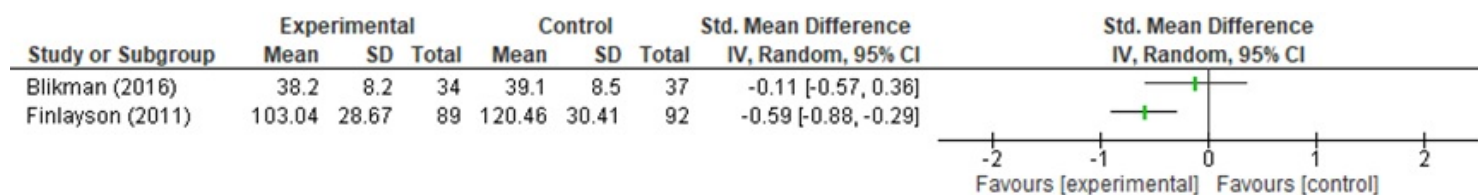
betrekking tot de scores op de CIS20r (overall adj β : 0,80, 95%BI -3,73 tot 2,12; 4 maanden (tijdstip na de interventie) adj β : -1,49, 95%BI -5,46 tot 2,48). Ook voor de secundaire uitkomstmaten werden geen statistisch significante verschillen tussen de groepen gevonden (MFIS overall adj β : 0,20, 95%BI -4,17 tot 4,58 en FSS overall adj β : 0,03, 95%BI -0,23 tot 0,28. Analyses zijn gecorrigeerd voor centrum, geslacht, exacerbaties en tijd sinds diagnose.

Kos (2007) heeft de resultaten van de studie slechts beperkt weergegeven. In deze studie werden geen interactie-effecten gevonden, dat wil zeggen dat de scores van beide groepen dus eenzelfde verloop lieten zien gedurende de studie. Een klinische relevante reductie (≥ 10 punten op de MFIS) was aanwezig bij 17% van de patiënten in de interventiegroep en bij 44% van de patiënten in de placebogroep. De resultaten voor de FSS zijn niet gerapporteerd, er is alleen beschreven dat er geen significante effecten werden gevonden. Door de beperkte rapportage is het niet mogelijk om deze resultaten te poolen in een meta-analyse.

Mathiowetz (2005) heeft om rekening te houden met de drop-outs in de studie de data op drie verschillende manieren geanalyseerd, en rapporteert dat de resultaten van de groepen op de fysieke en sociale subschalen van de FIS bij alle drie methoden statistisch significant van elkaar verschilden. Bij de *intention-to-treat* analyse waarbij de maximum likelihood methode werd toegepast werden op alle drie de schalen statistisch significante verschillen gevonden (FIS-fysiek: -3,71 (95%BI -6,06 tot -1,37); FIS sociaal: -6,10 (95%BI -10,24 tot -1,95); FIS cognitief: -2,55 (95%BI -4,88 tot -0,21). De ruwe data zijn niet gepresenteerd, deze gegevens konden daarom niet worden opgenomen in een eventuele meta-analyse.

Finlayson (2011) heeft weinig descriptieve gegevens gerapporteerd, maar geeft aan dat er statistisch significante verschillen waren tussen de interventiegroep en wachtlijstcontrolegroep in veranderscores op de FIS subschalen (cognitief -3,1 (6,1), t-test $p=0,00$; fysiek -2,5 (6,5), t-test $p=0,01$; sociaal -6,0 (12,1), t-test $p=0,00$. Er werd geen statistisch significant verschil in de FSS-scores gevonden tussen de groepen (gemiddeld verschil -0,2 (1,0), $p=0,24$).

Gezien het beperkte aantal studies ($n=2$) waarvan de resultaten mogelijk konden worden samengenomen, is gekozen om geen meta-analyse uit te voeren. Wel zijn de resultaten van Blikman (2016) en Finlayson (2011) hieronder grafisch weergegeven. Voor Finlayson (2011) zijn de MFIS-resultaten zoals gerapporteerd door Wendebourg (2017) gebruikt.



Figuur 3 Grafische weergave van de post-interventie resultaten op vermoeidheid (Blikman, 2016 en Finlayson, 2011)

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Blikman (2017) rapporteerde dat zich tijdens de interventieperiode één SEA (relapse) in de interventiegroep en één SEA in de controlegroep (ischemische botziekte) had voorgedaan.

Finlayson (2011) rapporteerde dat er geen adverse events waren gemeld/geïdentificeerd.

Kos (2007) en Mathiowetz (2005) hebben geen informatie over adverse events gerapporteerd (in de resultaten sectie).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vermoeidheid (zowel de ernst als impact van de vermoeidheid) is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; geen blindering en de beperkte rapportage van de resultaten waardoor het niet mogelijk is om een meta-analyse uit te voeren; -2 niveaus). De uiteindelijke bewijskracht komt uit op laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is in verband met het lage aantal cases, niet gegradeerd.

Zoekvraag 5: Wat zijn de (on)gunstige effecten van een multidisciplinaire revalidatiebehandeling op MS-gerelateerde vermoeidheid?

Er is één studie gevonden die een multidisciplinaire revalidatiebehandeling heeft onderzocht.

Rietberg (2014) was een Nederlandse RCT naar het effect van een multidisciplinaire poliklinische revalidatiebehandeling (interventieconditie) ten opzichte van begeleiding door een MS-verpleegkundige (controleconditie). Achtenveertig patiënten met chronische vermoeidheid (volgens de MSCCPG definitie) namen deel aan de studie. De neuroloog van de deelnemende patiënten nam een gestandaardiseerde screeningsvragenlijst gericht op vermoeidheidsklachten af en vroeg de patiënten naar hun preferenties qua volgorde van behandeling voor de geïdentificeerde problemen. De resultaten van de screening werden besproken in een multidisciplinair team. Hierna werden patiënten geloot naar één van de twee studie-armen. Patiënten in de interventiegroep (n=23) ontvingen naast 'huiswerk' opdrachten een op de patiënt afgestemd programma bestaande uit fysiotherapie (12 weken, 2x 45 m per week begeleide aerobic training), ergotherapie (aantal sessies afhankelijk van hulpvraag, minimaal 2 x 1 uur, focus op vermoeidheidsmanagement), maatschappelijk werk (psychosociale ondersteuning middels counseling en praktische ondersteuning, minimaal 2 sessies) of een combinatie. De patiënten in de controleconditie (n=25) ontvingen begeleiding van een MS-verpleegkundige ('huiswerk' plus 1x 1 uur per drie weken bespreken van planning van activiteiten, prioritering, energieconservatie, hulpacceptatie, gebruik van hulpmiddelen, voedingsadvies en stimulatie van fysieke activiteit). Gebruikte meetinstrumenten waren onder andere de CIS-20R, MFIS en FSS. Veranderscores na 12 weken werden geanalyseerd met behulp van Mann-Whitney U testen. De uitkomsten van het screeningsonderzoek waren redelijk gelijk tussen de groep, behalve dat de interventiegroep ook het verbeteren van de fysieke conditie als prioriteit had. De behandelingsduur tussen de groepen verschilde; interventiegroep gemiddeld (SD) 280 (187) min, controlegroep gemiddeld 163 (106) min. Bij meer patiënten in de controlegroep werd de medicatie aangepast (39% versus 19%).

Resultaten

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

De door Rietberg (2014) gerapporteerde resultaten zijn weergegeven in tabel 4. Er werden geen statistisch significante en klinisch relevante verschillen tussen de groepen gevonden.

Tabel 4

Uitkomstmaat	Groep	Verschilscore 0-12 weken, gemiddeld (SD)	Gemiddeld verschil (p-waarde) tussen de groepen op 12 weken.
CIS-20R	Interventiegroep	-0,8 (7,1)	3.0, p=0.39
	Controlegroep	2,2 (10,3)	
FSS	Interventiegroep	-1,6 (7,1)	1.9, p=0.47
	Controlegroep	0,3 (8,5)	
MFIS	Interventiegroep	-1,2 (9,5)	0.6, p=0.71
	Controlegroep	-0,6 (13,8)	

CIS-20R: Checklist Individual Strength, 20 items, totaalscore tussen 20- en 40 punten.

FSS: 9-items, meet de ernst van de vermoeidheid.

MFIS: 21-items, meet de ervaren impact van vermoeidheid.

Hogere scores geven een slechtere uitkomst aan.

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

In beide groepen is er een patiënt uitgevallen in verband met een exacerbatie.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vermoeidheid is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; geen blinding, -1) en de inclusie van een enkele studie met een beperkt aantal patiënten (imprecisie, -1). De uiteindelijke bewijskracht komt uit op laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is in verband met het lage aantal cases, niet gegradeerd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een dieetinterventie op MS-gerelateerde vermoeidheid?

P: patiënten met MS gerelateerde vermoeidheid;

I: dieetinterventie;

C: standaard zorg, wachtlijst controlegroep of vergelijkbaar;

O: MS gerelateerde vermoeidheid, adverse events.

2. Wat zijn de (on)gunstige effecten van fysieke training op MS-gerelateerde vermoeidheid?

P: patiënten met MS gerelateerde vermoeidheid;

- I:** fysieke training;
C: standaard zorg, wachtlijst controlegroep of vergelijkbaar;
O: MS gerelateerde vermoeidheid, adverse events.

3. Wat zijn de (on)gunstige effecten van cognitieve gedragstherapie op MS-gerelateerde vermoeidheid?

- P:** patiënten met MS gerelateerde vermoeidheid;
I: cognitieve gedragstherapie;
C: standaard zorg, wachtlijst controlegroep of vergelijkbaar;
O: MS gerelateerde vermoeidheid, adverse events.

4. Wat zijn de (on)gunstige effecten van energiemangement op MS-gerelateerde vermoeidheid?

- P:** patiënten met MS gerelateerde vermoeidheid;
I: energiemangement;
C: standaard zorg, wachtlijst controlegroep of vergelijkbaar;
O: MS gerelateerde vermoeidheid, adverse events.

5. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een multidisciplinaire revalidatiebehandeling op MS-gerelateerde vermoeidheid?

- P:** patiënten met MS gerelateerde vermoeidheid;
I: multidisciplinaire revalidatiebehandeling;
C: standaard zorg, wachtlijst controlegroep of vergelijkbaar;
O: MS gerelateerde vermoeidheid, adverse events.

Populatie

Studies zijn alleen geselecteerd wanneer er ≥ 10 deelnemers per studiearm en er ≥ 20 deelnemers in totaal waren. Hiernaast zijn alleen studies geïnccludeerd waarbij als inclusiecriteria voor de patiëntenpopulatie 'het hebben van vermoeidheidsklachten' was opgenomen. Er is gekozen om niet a priori een ondergrens voor de vermoeidheidsklachten te definiëren.

Relevante interventies

Studies zijn alleen geselecteerd wanneer zij de effecten/effectiviteit van een dieetinterventie, fysiek trainingsprogramma, cognitieve gedragstherapie, energiemangement of multidisciplinaire revalidatiebehandeling onderzochten. Er is gekozen om niet a priori deze interventies verder te definiëren, maar om aan te sluiten bij de beschrijvingen in de artikelen. Studies naar overige type interventies zijn niet meegenomen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte MS-gerelateerde vermoeidheid een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en adverse events een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaat MS gerelateerde vermoeidheid als vermoeidheid zoals vastgesteld met een gevalideerde vragenlijst. Waar mogelijk (> drie studies waarvan de resultaten adequaat zijn weergegeven) werden de resultaten samengenomen in een meta-analyse, hierbij zijn de resultaten voor de primaire uitkomstmaat uit de studie zoals bepaald tijdens het meetmoment direct na de interventie geïncorporeerd. Ook de literatuurconclusies zijn gebaseerd op de resultaten verkregen direct na de interventie.

De werkgroep definieerde niet a priori de uitkomstmaat adverse events, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde een verschil $> SMD=0,5$ of $> 0,5 SD$ als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor de uitkomstmaat vermoeidheid. Voor de uitkomstmaat adverse events werden de 'default grenzen' van GRADE aangehouden (RR=0,8 en RR 1,25; Schünemann, 2013).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Cinahl (via Ebsco) op 22 juli 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's) die zijn verschenen na 2000. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 706 treffers op. In eerste instantie zijn alleen de potentiële systematische reviews (n=119) gescreend. Er is gezocht naar reviews waarbij er tenminste in twee databases is gezocht, er een gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar is, een risk of bias beoordeling is uitgevoerd en waarin bovenstaande PICO wordt beantwoord. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 18 reviews geïdentificeerd die in de afgelopen vijf jaar zijn gepubliceerd. Na raadpleging van de volledige tekst van deze 18 reviews, werd vervolgens één review over patiënteducatie geïncorporeerd (Wendebourg, 2017) en de overige reviews geëxcludeerd (zie exclusietabel). Van een aantal reviews (Pommering, 2018; Phyo, 2018; Chalah, 2018; Van den Akker, 2016; Heine 2015) zijn wel de geïncorporeerde studies op het inclusiecriteria 'patiëntenpopulatie' (> 10 patiënten met MS gerelateerde vermoeidheid zoals bepaald met een gevalideerde vragenlijst) gecontroleerd. Dit leverde uiteindelijk één studie over fysieke training op (Hebert, 2011) en drie aanvullende studies die psychosociale interventies beschrijven (Kos, 2016; Van Kessel, 2016; Van den Akker, 2017).

Vervolgens zijn ook de potentiële RCT's die zijn verschenen na januari 2014 op basis van hun titel en abstract gescreend. Er is gekozen voor de periode vanaf januari 2014 aangezien de meest recente review over het effect van fysieke training op vermoeidheid de databases tot oktober 2014 heeft doorzocht (Heine, 2015). Aanvullend selectiecriteria voor deze potentiële RCT's was dat in het abstract moest staan vermeld dat er een vermoeide patiëntenpopulatie geïncorporeerd was geweest, of dat bij de werkgroepleden bekend moest zijn dat in betreffend onderzoek vermoeide patiënten waren geïncorporeerd. Er werden in eerste instantie 18 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 11 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en zeven studies definitief geselecteerd. In totaal zijn er dus 12 (één systematische review, vier RCT's op basis van de systematische reviews, en zeven RCT's) studies geïncorporeerd in deze literatuursamenvatting. Er zijn geen studies gevonden die zich richten op dieetinterventies. Vijf studies onderzochten het effect van fysieke training, vijf studies beschreven het effect van cognitieve gedragstherapie, vier studies de effectiviteit van energimanagement, en in één studie werd een multidisciplinaire revalidatiebehandeling onderzocht.

Resultaten

Twaalf studies, waaronder één systematische review, zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De literatuursamenvatting is onderverdeeld naar de vijf zoekvragen: 1) dieetinterventies; 2) fysieke training; 3) (hoofdzakelijk) cognitieve gedragstherapie (CGT); 4) energiemangement/zelfmanagement; en 5) multidisciplinaire revalidatiebehandeling.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de tabellen 1, 2 en 3. De resultaten van de geïncludeerde studies op de uitkomstmaat vermoeidheid zijn opgenomen in de evidence tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen. Een overzicht van de studies die konden worden geïncludeerd in de meta-analyse is gegeven in de bijlage.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- Blikman LJ, van Meeteren J, Twisk JW, et al. Effectiveness of energy conservation management on fatigue and participation in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2017;23(11):1527-1541. doi:10.1177/1352458517702751
- Chaudhuri, A., Behan, P.O.. (2004) Fatigue in neurological disorders. *Lancet.* 363 (9413), 978-88.
- Escudero-Uribe S, Hochsprung A, Heredia-Camacho B, Izquierdo-Ayuso G. Effect of Training Exercises Incorporating Mechanical Devices on Fatigue and Gait Pattern in Persons with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Physiother Can.* 2017;69(4):292-302. doi:10.3138/ptc.2016-19.
- Einlayson M, Preissner K, Cho C, Plow M. Randomized trial of a teleconference-delivered fatigue management program for people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(9):1130-1140. doi:10.1177/1352458511404272.
- Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M. Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial. *Phys Ther.* 2011;91(8):1166-1183. doi:10.2522/ptj.20100399.
- Heine M, Verschuren O, Hoogervorst EL, et al. Does aerobic training alleviate fatigue and improve societal participation in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2017;23(11):1517-1526. doi:10.1177/1352458517696596.
- Kos D, Duportail M, D'hooghe M, Nagels G, Kerckhofs E. Multidisciplinary fatigue management programme in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler.* 2007;13(8):996-1003. doi:10.1177/1352458507078392.
- Mathiowetz VG, Finlayson ML, Matuska KM, Chen HY, Luo P. Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(5):592-601. doi:10.1191/1352458505ms1198oa.
- Mäurer M, Schuh K, Seibert S, et al. A randomized study to evaluate the effect of exercise on fatigue in people with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018;4(1):2055217318756688. Published 2018 Feb 14. doi:10.1177/2055217318756688.
- MacAllister, W.S., Krupp, L.B. (2005) Multiple sclerosis-related fatigue. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 16(2),483-502.
- Moss-Morris R, McCrone P, Yardley L, van Kessel K, Wills G, Dennison L. A pilot randomised controlled trial of an Internet-based cognitive behavioural therapy self-management programme (MS Invigor8) for multiple sclerosis fatigue. *Behav Res Ther.* 2012;50(6):415-421. doi:10.1016/j.brat.2012.03.001.
- Pöttgen J, Moss-Morris R, Wendebourg JM, et al. Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(9):970-976. doi:10.1136/jnnp-2017-317463.
- Schünemann, H., Brożek, J., Guyatt, G., et al. (2013) GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from

http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Thomas S, Thomas PW, Kersten P, et al. A pragmatic parallel arm multi-centre randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost-effectiveness of a group-based fatigue management programme (FACETS) for people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1092-1099. doi:10.1136/jnnp-2012-303816.

Turner AP, Hartoonian N, Sloan AP, et al. Improving fatigue and depression in individuals with multiple sclerosis using telephone-administered physical activity counseling. *J Consult Clin Psychol*. 2016;84(4):297-309. doi:10.1037/ccp0000086.

Rietberg MB, van Wegen EE, Eyssen IC, Kwakkel G; MS study group. Effects of multidisciplinary rehabilitation on chronic fatigue in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014 Sep 18;9(9):e107710. doi:10.1371/journal.pone.0107710.

van den Akker LE, Beckerman H, Collette EH, et al. Cognitive behavioral therapy positively affects fatigue in patients with multiple sclerosis: Results of a randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2017;23(11):1542-1553. doi:10.1177/1352458517709361.

van Kessel K, Wouldes T, Moss-Morris R. A New Zealand pilot randomized controlled trial of a web-based interactive self-management programme (MSInvigor8) with and without email support for the treatment of multiple sclerosis fatigue. *Clin Rehabil*. 2016;30(5):454-462. doi:10.1177/0269215515584800.

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(2):205-213. doi:10.1097/PSY.0b013e3181643065.

Medicamenteuze behandeling van vermoeidheid bij MS

Uitgangsvraag

Wat is de optimale medicamenteuze behandeling van MS-gerelateerde vermoeidheid?

Aanbeveling

Zoek uit of er sprake is van primaire of secundaire vermoeidheid bij MS (zie module [Diagnostiek van vermoeidheid](#)).

Behandel primaire vermoeidheid door middel van conservatieve behandelmethoden (zie de module [Niet-medicamenteuze behandeling van vermoeidheid](#)).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Effecten op vermoeidheid

De bewijskracht voor de conclusies uit de literatuursamenvatting is laag tot zeer laag. Dit wordt veroorzaakt door de matige methodologische kwaliteit van de betreffende studies en het kleine aantal patiënten op wie de middelen getest zijn. Er is dan ook behoefte aan grote, kwalitatief goed opgezette RCT's. Er lijkt een relevant gunstig effect te zijn op de cruciale uitkomstmaat vermoeidheid in bij patiënten met MS bij gebruik van alfacalcidol en retinyl palmitate. Ten aanzien van de studie met alfacalcidol moet opgemerkt worden dat in de placebo groep veel meer relapses (zelfs statistisch significant) voorkwamen dan in de behandelde groep. Relapses gaan vaak gepaard met moeheid. Mogelijk wordt hierdoor het positieve effect van alfacalcidol wel overschat. Ten aanzien van retinyl palmitate merkt de werkgroep op dat volgens de opgestelde definitie van 0,5 SD weliswaar een klinisch relevant effect werd gevonden, maar dat het absolute verschil (2,7 punten op de modified fatigue impact scale) in de praktijk niet klinisch relevant is. Van de middelen acetyl-L-carnitine (positieve effecten gemeten), amantadine (tegenstrijdige effecten gemeten), en acetylsalicylzuur (geen effecten gemeten) is de werking onzeker. American ginseng en modafinil lijken geen effect te hebben op vermoeidheid bij patiënten met MS.

Hoewel wel gekwantificeerd door middel van een vragenlijst, is ernstige vermoeidheid niet altijd duidelijk gedefinieerd en is het niet altijd duidelijk of deze primair door MS wordt veroorzaakt of door secundaire oorzaken. Het is niet duidelijk wat de consequenties hiervan zijn ten aanzien van de getrokken conclusies.

Vanwege de zeer lage bewijskracht maakt de werkgroep in de overwegingen ook gebruik van expert opinion en resultaten uit observationele studies. Het is de ervaring van de werkgroep dat patiënten met MS een afname van vermoeidheid kunnen ervaren van alfacalcidol, amantadine, methylfenidaat en 4-aminopyridine. Het is niet uitgesloten dat een placebo-effect hier een rol kan spelen, of dat patiënten zich vooral alerter voelen en een betere concentratie hebben.

- Alfacalcidol wordt in de dagelijkse praktijk weinig voorgeschreven. Wel hoort de werkgroep van patiënten die dit middel nemen op eigen initiatief terug dat zij een positief effect ervaren. Amantadine wordt wel regelmatig voorgeschreven. Van 25 tot 50% van de gebruikers hoort de werkgroep terug dat zij een positief effect ervaren op de afname van vermoeidheid bij gebruik van amantadine. Wel merkt

de werkgroep op dat dit een placebo-effect zou kunnen zijn. Uit een recente na de searchdatum gepubliceerde analyse verricht naar het gebruik van amantadine, modafanil en methylfenidaat onder patiënten bij MS met vermoeidheid, gepubliceerd in de *Lancet Neurology* (Nourbakhsh, 2021), blijkt dat er geen verschil is in effect op de ervaren vermoeidheid tussen amantadine en placebo. Methylfenidaat (Ritalin) lijkt bij een deel van de patiënten met MS een positief effect te hebben op vermoeidheid (ervaring van de werkgroep). Mensen geven aan zich alerter te voelen. Er is onderzoek gedaan bij mensen met de ziekte van Parkinson en bij mensen met licht traumatisch hersenletsel. Een cochrane review uit 2015 (Elbers, 2015) toonde geen bewijs voor de effectiviteit van dit middel bij mensen met Parkinson. Bij mensen met traumatisch hersenletsel werd in een niet vergelijkende studie (Johansson, 2017) en in een randomised controlled trial met herhaalde metingen (Johansson, 2014) gevonden dat methylfenidaat mogelijk een positief effect heeft op de ervaren vermoeidheid. Uit een recente, na de searchdatum gepubliceerde analyse verricht naar het gebruik van amantadine, modafanil en methylfenidaat onder patiënten bij MS met vermoeidheid, gepubliceerd in de *Lancet Neurology* (Nourbakhsh, 2021), blijkt dat er geen verschil is in effect op de ervaren vermoeidheid tussen methylfenidaat en placebo.

- Recent werd fampridine beschikbaar voor patiënten met MS en loopstoornissen. Dit medicijn lijkt wat betreft de werking erg op 4-aminopyridine, maar heeft een langere afgifte van de werkzame stof. In observationele studies worden wisselende resultaten ten aanzien van het effect op vermoeidheid gerapporteerd (Allart, 2015; Bakirtzis, 2018; Korsen, 2017; Morrow, 2017; Rodriguez-Leal, 2019).

Bijwerkingen

De aanwezigheid van bijwerkingen bij het gebruik van bovengenoemde medicijnen is matig onderzocht. Ten aanzien van serieuze adverse events werd alleen in een studie met betrekking tot modafinil beschreven dat een aantal deelnemers zijn gestopt met de studie vanwege een niet nader beschreven adverse event. Ten aanzien van gerapporteerde bijwerkingen is het voor de middelen acetylsalicylzuur en modafinil onzeker of het gebruik van deze medicatie effect heeft op bijwerkingen als misselijkheid. Voor alfacalcidol is het onzeker of deze hoofdpijn en duizeligheid veroorzaakt. In de studie die uit de search kwam werd zowel in de alfacalciferol groep als in de placebo een hoge incidentie van bijwerkingen beschreven (>10% hoofdpijn en duizeligheid). Dit in tegenstelling tot wat in het farmacotherapeutisch kompas vermeld staat bij alfacalciferol (0.1-1% en 0.01-0.1% respectievelijk). Aangezien er weinig ervaring is met het voorschrijven van alfacalciferol bij patiënten met MS is het niet mogelijk om op basis van deze gegevens een oordeel te vormen over de incidentie van bijwerkingen bij Alfacalciferol. Voor de andere middelen konden geen conclusies getrokken worden over de aanwezigheid van bijwerkingen.

Ten aanzien van acetylsalicylzuur worden in het Farmacotherapeutisch Kompas (Zorginstituut Nederland, 2020) bijwerkingen als maag-darm stoornissen en bloedingen en huidreacties benoemd. Dit is een reden om dit middel niet laagdrempelig voor te schrijven.

Ten aanzien van amantadine is de ervaring van de werkgroep dat patiënten lichte bijwerkingen als droge mond en oedeem bij het gebruik kunnen ervaren. Naar mening van de werkgroep vallen de bijwerkingen van amantadine in de praktijk erg mee. Dit geldt ook voor medicatie die niet uit de literatuursamenvatting naar voren is gekomen, zoals methylfenidaat en 4-aminopyridine.

In het geval van mythylfenidaat worden volgens het farmacotherapeutisch Kompas (Zorginstituut Nederland (2020) zeer vaak hartkloppingen, verminderde eetlust, misselijkheid en nervositeit ervaren en vaak gedragsveranderingen gezien of worden patiënten te actief. Vanwege de veelgehoorde bijwerking slapeloosheid is het advies van de werkgroep om dit middel niet te laat in te nemen (niet meer na het begin van de middag).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Naar idee van de werkgroep zijn de belangrijkste doelen van de patiënt ten aanzien van de interventie gericht op meer energie hebben en minder vermoeid voelen. Patiënten met MS willen meer activiteiten op een dag kunnen ondernemen zoals (langer) werken, sporten, sociale activiteiten of meer participeren in het gezinsleven. Ook willen patiënten met MS niet overvallen worden door extreme vermoeidheid. Er zijn relatief weinig nadelen voor de patiënt aan het eventueel uitproberen van medicatie. Dit gezien het feit dat er relatief weinig bijwerkingen worden ervaren. De bestaande middelen worden goed verdragen. Ook is de inname eenvoudig, in tabletvorm. De frequentie van inname wisselt per soort geneesmiddel van 1x tot 3x per dag. Niet alle mensen zijn genegen (symptomatische) medicatie te gebruiken. Gezien de matige bewijslast heeft dat ook de voorkeur van de werkgroep. Een (substantiële) groep zal de voorkeur geven aan niet-medicamenteuze interventies.

Kosten (middelenbeslag)

De wetenschappelijke onderbouwing voor het voorschrijven van de medicatie is laag. Wel is de werkgroep van mening dat een patiënt bij positief effect een betere kwaliteit van leven kan ervaren, en/of meer kan doen in het dagelijks leven. Denk aan arbeidsparticipatie, zelfverzorging, en verzorging van bijvoorbeeld huis en familie. De kosten voor de medicatie zijn zeer laag en kunnen naar mening van de werkgroep verantwoord worden wanneer de patiënt positieve effecten van de medicatie ervaart.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Bij de werkgroep zijn geen kwalitatieve of kwantitatieve trials naar de haalbaarheid van het gebruik van relevante medicaties bekend. Uit de in de literatuursamenvatting aangehaalde onderzoeken zijn echter geen grote problemen omtrent de haalbaarheid of aanvaardbaarheid van het gebruik van medicatie naar voren gekomen. De matig opgezette studies en het matige bewijs dat medicatie effectief zou kunnen zijn, zou aanleiding kunnen zijn voor collega's of patiënten met MS om geen medicatie voor te schrijven/te gebruiken. Mogelijk zullen sommige verzekeraars deze (off-label) medicatie niet vergoeden. Sommige patiënten met MS zoeken dan de beste verzekeraar uit en zullen zich beraden over een switch naar een andere verzekeraar. Er zijn geen direct belemmerende factoren voor de implementatie van het gebruik van medicatie. Wel zal er een uitleg bij de aanvang van het medicatiegebruik moeten komen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is geen sterk bewijs voor de effectiviteit, of beter gezegd er is zelfs bewijs van ineffectiviteit, van medicatie tegen vermoeidheid. Uit de module Niet-medicamenteuze behandeling van vermoeidheid blijkt dat een niet-medicamenteuze behandeling effectief kan zijn. De werkgroep beveelt deze niet-medicamenteuze behandeling aan voor patiënten met vermoeidheid.

Op grond van de recent verschenen negatieve studie in de Lancet Neurology (Nourbakhsh, 2021) waarbij er een placebo gecontroleerde studie is gedaan naar de meest veelbelovende middelen (amantadine, modafanil en methylfenidaat) is de werkgroep van mening dat er onvoldoende grond is om medicatie voor te schrijven tegen vermoeidheid.

De ervaren positieve effecten die door patiënten genoemd worden, zouden deels kunnen berusten op een placebo effect. Anderzijds zou het positieve effect voort kunnen komen uit een verbeterde alertheid of verbeterde concentratie.

De combinatie van door meerdere patiënten met MS ervaren positief effect, weinig bijwerkingen, en een lage kostprijs zou een reden kunnen zijn om medicatie op proef voor te schrijven. De werkgroep is van mening dat medicatie maximaal zes tot acht weken geprobeerd kan worden. Bij een ervaren positief effect van medicatiegebruik na zes tot acht weken, kan het gebruik worden voortgezet. Maak duidelijk aan de patiënt dat het een proefperiode betreft en dat er een evaluatie volgt en leg dat vast.

Indien een arts toch besluit tot het voorschrijven van alfacalcidol dient er rekening te worden gehouden met de bijwerkingen hoofdpijn en duizeligheid. Tevens dient bij het voorschrijven van alfacalcidol ook rekening te worden gehouden met de interacties. Let ook op de geadviseerde laboratoriumcontroles conform het Farmacotherapeutisch Kompas.

Ook bij acetyl-L-carnitine is het effect onzeker, maar hierbij is weinig bekend over de bijwerkingen. Er zijn geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. Daarom zou ook bij dit extra aandacht moeten worden gegeven aan bijwerkingen.

Voor middelen die niet in de literatuursamenvatting beschreven zijn (methylfenidaat of 4-aminopyridine), wordt niet gekozen deze voor te schrijven. Voor 4-aminopyridine geldt dat er nog geen RCT's naar de effectiviteit beschikbaar is bij patiënten met MS. Voor methylfenidaat is er recent wel een RCT verricht die geen effectiviteit liet zien (deze studie is niet meegenomen in literatuuranalyse, omdat deze is gepubliceerd na de search datum (Nourbakhsh, 2021)). Voor overige medicatie wordt niet gekozen, omdat uitgevoerde studies geen aanwijzingen geven dat deze medicatie zal zorgen voor een afname van vermoeidheid bij patiënten met MS.

Onderbouwing

Achtergrond

Rooney (2019) rapporteert dat 68,7% van de patiënten met MS aangeeft vermoeid te zijn (Fatigue Severity Scale > 5). 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 of om er beter mee om te (leren) gaan. Naast conservatieve behandelmethoden (zie de module [Niet-medicamenteuze behandeling van vermoeidheid](#)) bestaat er ook de mogelijkheid om medicatie in te zetten.

We richten ons in deze module primair op medicamenteuze behandelopties voor primaire vermoeidheid. Bij

primaire vermoeidheid is de vermoeidheid een directe consequentie van de pathofysiologische mechanismen van MS (Chaudhuri, 2004; MacAllister, 2005), terwijl bij secundaire vermoeidheid factoren als pijn, spierspasmen, infecties, zwangerschap, alcoholgebruik en depressie een rol spelen (Vucic, 2010). Helaas is het onderscheid tussen primaire en secundaire vermoeidheid in studies vaak niet zo duidelijk gemaakt.

Conclusies

Acetyl-L-carnitine versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Ze er laag GRADE	Het is onzeker of acetyl-L-carnitine een effect heeft op vermoeidheidsklachten bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Ledinek, 2013)</i>
-------------------------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Gezien de beperkte rapportage van de adverse events in de studie van Ledinek (2013) is het niet mogelijk om conclusies te trekken over het effect van Acetyl-L-carnitine ten opzichte van placebo op het voorkomen van adverse events bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid.
--------------------	---

Alfacalcidol versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Alfacalcidol lijkt een gunstig effect te hebben op vermoeidheidsklachten van patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Achiron, 2015)</i>
-----------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Ze er laag GRADE	Het is onzeker of alfacalcidol leidt tot hoofdpijn- en duizeligheidsklachten bij patiënten met MS gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Achiron, 2015)</i>
-------------------------------------	---

Amantadine versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk of amantadine een (gunstig) effect heeft op vermoeidheidsklachten bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Ashtari, 2009; Ledinek, 2013)</i>
-------------------------------------	--

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Gezien de beperkte rapportage van de adverse events in de studie van Ahstari (2009) en Ledinek (2013) is het niet mogelijk om conclusies te trekken over het effect van amantadine ten opzichte van placebo op het voorkomen van adverse events bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid.
-------------------	---

American ginseng versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	American ginseng lijkt geen klinische relevant effect te hebben op vermoeidheidsklachten van patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Kim, 2011)</i>
-----------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Gezien de beperkte rapportage van de adverse events in de studie van Kim (2011) is het niet mogelijk om conclusies te trekken over het effect van American ginseng ten opzichte van placebo op het voorkomen van adverse events bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid.
-------------------	---

Acetylsalicylzuur versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of acetylsalicylzuur een effect heeft op vermoeidheidsklachten bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Wingerchuk, 2005)</i>
----------------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of acetylsalicylzuur leidt tot misselijkheid en/of epigastrische pijn bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Wingerchuk, 2005)</i>
----------------------------	--

Modafinil versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Modafinil lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op vermoeidheidsklachten van patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Ledinek, 2013; Möller, 2011)</i>
-----------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of modafinil leidt tot bijwerkingen zoals misselijkheid en rusteloosheid bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Ledinek, 2013; Möller, 2011)</i>
----------------------------	--

Retinyl palmitate versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Retinyl palmitate lijkt een gunstig effect te hebben op vermoeidheid bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Bitafaran, 2016)</i>
-----------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Gezien het uitblijven van rapportage van de adverse events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van retinyl palmitate op adverse events.
--------------------	--

Samenvatting literatuur

De geselecteerde studies richtten zich op acetyl-l-carnitine (Ledinek, 2013), alfacalcidol (Achiron, 2015), amantadine (Ahstari, 2019; Ledinek, 2013), American ginseng (Kim, 2011), acetylsalicylzuur (Wingerchuk, 2005), modafinil (Ledinek, 2013; Möller, 2011) en retinyl palmitate (Bitafaran, 2016). De gevonden studies en hun resultaten worden hieronder per vergelijking beschreven.

Alle studies zijn RCT's. Binnen deze studies werd MS gedefinieerd volgens de McDonald criteria, met uitzondering van Wingerchuk (2005). In deze studie werd de diagnose MS gesteld op basis van klinische symptomen of laboratorium uitslagen. MS-gerelateerde vermoeidheid werd gemeten met behulp van verschillende vragenlijsten. De Fatigue Severity Scale (FSS) werd gebruikt in 4 studies (Ashtari, 2009; Kim, 2011; Möller, 2011; Wingerchuk, 2005) en is een negen-item vragenlijst die het algemene effect van vermoeidheid op dagelijkse activiteiten meet. De totale score loopt van 9 (strongly disagree) tot 63 (strongly agree), welke ook wel wordt gepresenteerd als de gemiddelde score per vraag (lopend van 1 tot 7). De modified FSS (mFSS) is afgeleid van de FSS en bevat 7 items. Deze schaal werd aanvullend gebruikt door Möller (2011). De Fatigue Impact Scale (FIS) werd gebruikt door Achiron (2015) en is een 40-item vragenlijst die een behandelingseffect op vermoeidheid meet. Het bevat de subschalen lichamelijke, cognitieve en sociale vermoeidheid. Elke vraag resulteert in een score van 0 tot 4, met een maximale totale score van 160. Hogere scores geven een hogere mate van vermoeidheid aan. De Modified Fatigue Impact scale (MFIS) is afgeleid van de FIS en werd door 6 studies (Achiron, 2015; Bitafaran, 2016; Kim, 2011; Ledinek, 2013; Möller, 2011; Wingerchuk, 2005) gebruikt en bestaat in totaal uit 21 items. De maximale score is hier 84. Een hogere score geeft een hogere mate van vermoeidheid aan. De Brief Fatigue Inventory (BFI) werd door Möller (2011) gebruikt en meet de verschillende aspecten van vermoeidheid en vermoeidheidsgerelateerde verslechtering. Een hogere score geeft een hogere mate van vermoeidheid aan. De MS-Specific Fatigue Scale (MS-FS) werd gebruikt door Wingerchuk (2005), maar werd verder niet gespecificeerd.

Acetyl-l-carnitine versus placebo

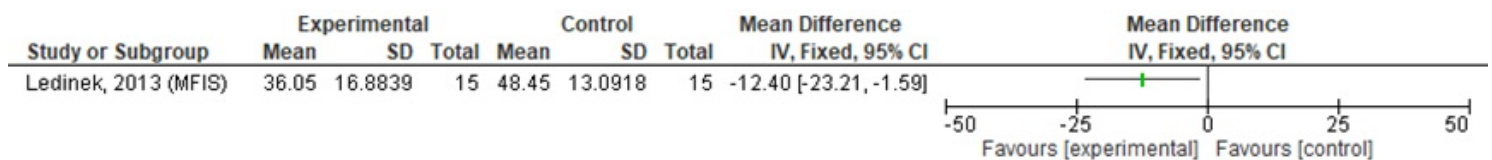
Beschrijving studies

Ledinek (2013) onderzocht het effect van één maand amantadine gebruik (200 milligram per dag), en één maand acetyl-l-carnitine (ALCAR) gebruik (2 gram per dag) en één maand modafinil gebruik (200 milligram per dag) ten opzichte van een placebobehandeling op vermoeidheid. Bij deze vergelijking beperken we ons tot de resultaten voor de ALCAR-groep (N=15; leeftijd in jaren: $35,6 \pm 2,8$; aantal vrouwen: 53,3%; EDSS: $2,8 \pm 1,0$) en de groep die placebo medicatie (N=15; leeftijd in jaren: $37,6 \pm 6,3$; aantal vrouwen: 46,6%; EDSS: $2,0 \pm 1,1$) ontving. Alleen patiënten met vermoeidheidsklachten (gedocumenteerd door MFIS, afkapwaarden niet gespecificeerd) werden geïncludeerd. Er waren enkele verschillen in de EDSS en MFIS-score tussen de behandelgroepen op baseline en ook is de wijze van randomisatie en blinding van de zorgverleners en onderzoekers die de vragenlijsten afnamen niet goed beschreven. Daarnaast is niet beschreven of de analyse volgens het intention to treat principe werd uitgevoerd.

Resultaten

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Er werd door Ledinek (2013) geen significant verschil tussen de groepen gerapporteerd na behandeling. Analyses in RevMan, uitgevoerd door de werkgroep op basis van de gepubliceerde gemiddelden en betrouwbaarheidsintervallen, toonden wel een significant verschil in MFIS-waarden na één maand medicatiegebruik (gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en baseline MFIS-score, zie figuur 1). Het betrof een verschil in MFIS-score van -0,95 SD van de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep en wordt door de werkgroep aangemerkt als klinisch relevant.



Figuur 1 MFIS (1 maand follow-up, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en baseline MFISscore)

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Ledinek (2013) rapporteerde als meest voorkomend adverse event van acetyl-l-carnitine een milde vorm van insomnia. Overige adverse events die voorkwamen in de placebogroep werden niet gerapporteerd. Verschillen tussen de groepen werden niet getest.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vermoeidheid is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding van zorgverleners/onderzoekers en mogelijk geen intention to treat analyse, 1 niveau) en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie, 2 niveaus). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events kon niet worden gegradeerd gezien de beperkte rapportage van de adverse events.

Alfacalcidol versus placebo

Beschrijving studies

Achiron (2015) onderzocht het effect van zes maanden alfacalcidol gebruik (1 mcg per dag) op vermoeidheid door een interventiegroep (N=80; leeftijd in jaren: $41,3 \pm 9,8$; aantal vrouwen: 73,8%; EDSS: $2,5 \pm 1,6$; duur vermoeidheid in jaren: $3,7 \pm 3,7$) met een groep te vergelijken die een placebomiddel (N=78; leeftijd in jaren: $40,8 \pm 8,7$; aantal vrouwen: 75,6%; EDSS: $2,8 \pm 1,6$; duur vermoeidheid in jaren: $4,1 \pm 3,8$) ontving. Alleen patiënten met vermoeidheidsklachten werden geïnccludeerd (inclusiecriteria: negende item FSS ≥ 3 en FIS ≥ 40). De wijze van randomisatie en blinding van de onderzoekers die de vragenlijsten afnamen is niet goed beschreven en de zorgverleners waren niet geblindeerd. De studie werd gesponsord door TEVA Pharmaceuticals Ltd, Israël. Twee van de auteurs waren in dienst bij dit bedrijf.

Resultaten

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Achiron (2015) rapporteerde dat de gemiddelde afname in FIS-score statistisch significant ($p=0,007$) groter was in de patiëntengroep die alfacalcidol (-46,6%) gebruikte ten opzichte van de placebogroep (-27,4%). Dit gold ook voor de MFIS-score (-40,5% versus -25,1%, $p=0,005$). De studie rapporteerde geen ruwe scores, standaarddeviaties en/of betrouwbaarheidsintervallen voor de FIS en MFIS, waardoor de grootte van het verschil in score tussen de groepen niet als proportie van de standaarddeviatie bepaald kon worden. Daarom is de number needed to treat bepaald. De number needed to treat betreft hier 5 patiënten. Dit aantal werd wel klinisch relevant geacht.

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Achiron (2015) vond geen verschil in de frequentie van adverse events tussen de groepen. Er werden geen serieuze adverse events gerapporteerd. Wel rapporteerde de auteurs in 15,8% van de patiënten in de interventiegroep hoofdpijn- en duizeligheidsklachten. In de placebogroep rapporteerde 16,7% van de patiënten buikpijnklachten.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vermoeidheid is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding van de onderzoekers en zorgverleners, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding van de onderzoekers en zorgverleners, mogelijke missing data door uitblijven dossier onderzoek, 2 niveaus) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

Amantadine versus placebo

Beschrijving studies

Ahstari (2009) onderzocht het effect van twee maanden amantadine gebruik (200 milligram per dag) op vermoeidheid door een interventiegroep (N=21; leeftijd in jaren: $26,1 \pm 6,0$; aantal vrouwen: 33,3%; EDSS: $2,1 \pm 0,8$; ziekte duur in jaren: $5,9 \pm 2,3$) met een groep te vergelijken die een placebomiddel (N=21; leeftijd in jaren: $24,9 \pm 4,0$; aantal vrouwen: 19%; EDSS: $3,0 \pm 5,1$; ziekte duur in jaren: $5,5 \pm 2,1$) ontving. Alleen

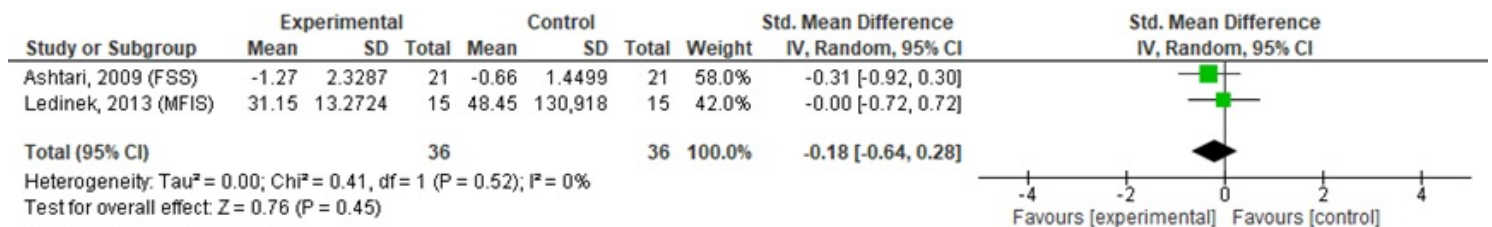
patiënten met vermoeidheidsklachten werden geïncludeerd (inclusiecriteria: FSS $\geq 4,5$). De wijze van randomisatie en blinding van de onderzoekers die de vragenlijsten afnamen is niet goed beschreven. Daarnaast werd niet beschreven of de analyse volgens het intention to treat principe werd uitgevoerd.

Ledinek (2013) onderzocht het effect van één maand amantadine gebruik (200 milligram per dag), en één maand acetyl-L-carnitine gebruik (2 gram per dag) en één maand modafinil gebruik (200 milligram per dag) ten opzichte van een placebobehandeling op vermoeidheid. Bij deze vergelijking beperken we ons tot de resultaten voor de amantadine groep (N=15; leeftijd in jaren: $40,7 \pm 7,0$; aantal vrouwen: 83,3%; EDSS: $2,5 \pm 1,1$) en die van de placebo medicatie (N=15; leeftijd in jaren: $37,6 \pm 6,3$; aantal vrouwen: 46,6%; EDSS: $2,0 \pm 1,1$) ontving. Alleen patiënten met vermoeidheidsklachten werden geïncludeerd (gedocumenteerd door MFIS, afkapwaarden niet gespecificeerd). Er waren enkele verschillen in de EDSS- en MFIS-score tussen de behandelgroepen op baseline. De wijze van randomisatie en blinding van de zorgverleners en onderzoekers die de vragenlijsten afnamen is niet goed beschreven. Daarnaast werd niet beschreven of de analyse volgens het intention to treat principe werd uitgevoerd.

Resultaten

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Ahstari (2009) rapporteerde een statistisch significant verschil tussen de verschillen (follow-up - baseline scores) van de groepen. Ledinek (2013) vond een significant verschil voor het voor leeftijd, geslacht en de baseline MFIS score gecorrigeerde verschil in MFIS score. Analyses in RevMan, uitgevoerd door de werkgroep op basis van gepubliceerde data, toonden geen significant verschil in vermoeidheids-verschillen na één tot twee maanden medicatiegebruik (zie figuur 2, SMD (95%BI): -0.18 (-0.64 tot 0.28)).



Figuur 2 FSS (verschil baseline en 2 maanden follow-up) & MFIS (1 maand follow-up, na correctie voor baseline MFIS score, leeftijd en geslacht)

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Ahstari (2009) rapporteerde dat 47% van de patiënten uit de interventiegroep last hadden gehad van een droge mond en 14% had last gehad van insomnie. Over de placebogroep werden geen uitspraken gedaan. Verschillen tussen de groepen werden niet getest.

Ledinek (2013) rapporteerde in 2 van de patiënten die amantadine gebruikten misselijkheid. Over de placebogroep werden geen uitspraken gedaan. Verschillen tussen de groepen werden niet getest.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vermoeidheid is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de

onderzoeksoepzet (risk of bias: geen blinding van zorgverleners/onderzoekers en mogelijk geen intention to treat analyse, 1 niveau), en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie, 2 niveaus). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events kon niet worden gegradeerd in verband met de beperkte rapportage van de resultaten.

American ginseng versus placebo

Beschrijving studies

Kim (2011) onderzocht het effect van zes weken American Ginseng extract gebruik (tot 400 milligram per dag) op MS-gerelateerde vermoeidheid door een interventiegroep te vergelijken met een groep die een placebomiddel ontving door middel van een cross-over design. De patiëntkarakteristieken werden alleen voor de gehele groep gerapporteerd: N=56; leeftijd in jaren: $46,5 \pm 10,4$; aantal vrouwen: 94%; EDSS: $3,1 \pm 1,8$; ziekteduur in jaren: $10,1 \pm 8,6$). Er werd geen nieuwe 'baseline' meting gedaan voorafgaand aan de tweede fase, wat voor een bias in de resultaten gezorgd kan hebben. In de studie werden alleen patiënten met vermoeidheidsklachten (FSS ≥ 4) geïncludeerd. De wijze van randomisatie en blinding van de zorgverleners en onderzoekers die de vragenlijsten afnamen is niet goed beschreven. De interventiegroep was mogelijk in staat te identificeren welke medicatie zij ontvingen door het verschil in effect van de genomen medicatie tijdens de twee verschillende fasen van de studie.

Resultaten

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Kim (2011) rapporteerde geen verschil in vermindering van FSS en MFIS scores na 6 weken American Ginseng/ placebo gebruik ten opzichte van baseline. Op basis van de FSS- en MFIS-scores na twee maanden medicatiegebruik concludeerde de werkgroep dat de verschillen tussen de groepen niet klinisch relevant zijn (FSS: 0 SD, MFIS: 0,07 SD).

Tabel 1 Resultaten Kim (2011)

Score \pm SD	Baseline	Interventie	Placebo
FSS	$5,7 \pm 0,98$	$5,5 \pm 1,3$	$5,5 \pm 1,3$
MFIS	$47,0 \pm 15,0$	$42,7 \pm 15,7$	$43,7 \pm 16,7$

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Kim (2011) rapporteerde 29 adverse events tijdens het gebruik van American ginseng en 26 tijdens placebo gebruik. Dit verschil werd niet statistisch getest. Het betroffen geen serieuze adverse events die medische behandeling behoeften. Voor American ginseng betrof het voornamelijk misselijkheid, insomnia, hoofdpijn, uitslag en griepachtige symptomen. Adverse events in de placebogroep werden niet beschreven.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vermoeidheid is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: inadequate blinding van patiënt, 1 niveau); en het kleine aantal studies (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events kon niet worden gegradeerd in verband met de beperkte rapportage van de resultaten.

Acetylsalicylzuur versus placebo

Beschrijving studies

Wingerchuk (2005) onderzocht het effect van zes weken acetylsalicylzuur gebruik (650 milligram, 2x per dag) op MS-gerelateerde vermoeidheid door een interventiegroep (N=14) te vergelijken met een groep die een placebo (N=15) ontving door middel van een cross-over design. De patiëntkarakteristieken werden voor de gehele onderzoekspopulatie gezamenlijk gegeven: leeftijd in jaren: $38,7 \pm 6,1$; EDSS: $2,5 \pm 1,9$; ziekteduur in jaren: $10,4 \pm 8,3$; duur vermoeidheid in maanden: $33,2 \pm 25,1$. De baseline metingen werden wel herhaald voorafgaand aan de tweede fase. In de studie werden alleen patiënten met vermoeidheidsklachten (FSS ≥ 4) geïnccludeerd. De interventiegroep was mogelijk in staat te identificeren welke medicatie zij ontvingen door het verschil in effect van de genomen medicatie tijdens de twee verschillende fasen van de studie.

Resultaten

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Wingerchuk (2005) rapporteerde significant lagere MFIS-scores na acetylsalicylzuur gebruik in vergelijking met placebo, geanalyseerd met een repeated measures ANOVA (zie tabel 2). Voor de andere metingen werden er geen significante verschillen gevonden (zie tabel 2). Op basis van de vermoeidheidsscores na medicatiegebruik concludeert de werkgroep dat de gevonden verschillen (MFIS: 0,2 SD, FSS: 0,2 SD, MS: 0,1 SD) niet klinisch relevant zijn.

Tabel 2 Wingerchuk (2005)

	Baseline	Interventie	Placebo
MFIS	46,3 \pm 16,0	38,1 \pm 17,0	42,5 \pm 18,8
FSS	5,7 \pm 0,8	5,1 \pm 1,1	5,3 \pm 1,1
MS	5,5 \pm 0,8	5,0 \pm 1,9	5,2 \pm 0,7

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Wingerchuk (2005) rapporteerde geen serieuze adverse events. Wel werd in de Aspirine-groep drie keer misselijkheid en één keer epigastrische pijn gerapporteerd. In de placebogroep werd twee keer misselijkheid, één keer hoofdpijn en één keer diarree gerapporteerd. De groepen werden niet statistisch met elkaar vergeleken.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vermoeidheid is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: inadequate blinding patiëntengroepen, 1 niveau) en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie, 2 niveaus). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: inadequate blinding patiëntengroepen en mogelijke missing data door uitblijven dossier onderzoek, 1 niveau) en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie, 2 niveaus). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

Modafinil versus placebo

Beschrijving studies

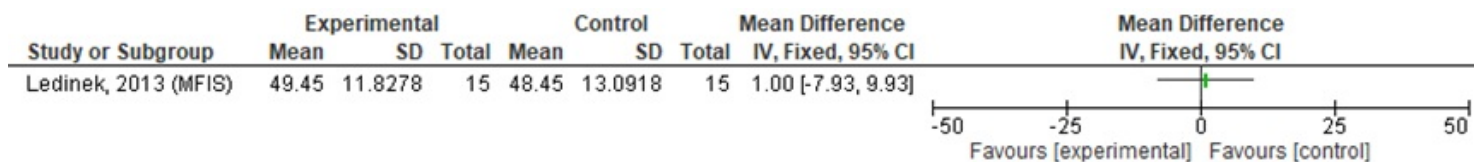
Ledinek (2013) onderzocht het effect van één maand amantadine gebruik (200 milligram per dag), en één maand acetyl-L-carnitine gebruik (2 gram per dag) en één maand modafinil gebruik (200 milligram per dag) ten opzichte van een placebobehandeling op vermoeidheid. Bij deze vergelijking beperken we ons tot de resultaten voor de modafinil-groep (N=15; leeftijd in jaren: $41,5 \pm 8,4$; aantal vrouwen: 96,6%; EDSS: $3,8 \pm 1,6$) en die van de placebo medicatie (N=15; leeftijd in jaren: $37,6 \pm 6,3$; aantal vrouwen: 46,6%; EDSS: $2,0 \pm 1,1$) ontving. Alleen patiënten met vermoeidheidsklachten werden geïnccludeerd (gedocumenteerd door MFIS, afkapwaarden niet gespecificeerd). Er waren enkele verschillen in de EDSS- en MFIS-score tussen de behandelgroepen op baseline. De wijze van randomisatie en blinding van de zorgverleners en onderzoekers die de vragenlijsten afnamen is niet goed beschreven. Daarnaast werd niet beschreven of de analyse volgens het intention to treat principe werd uitgevoerd.

Möller (2011) onderzocht het effect van 4 en 8 weken modafinil gebruik (200 mg per dag) op vermoeidheid. 121 patiënten met een FSS-score ≥ 4 namen deel aan de studie. Tweeënzestig patiënten werden geloot naar de interventiegroep (leeftijd in jaren: $41,4 \pm 9,5$; aantal vrouwen: 63%; EDSS: $3,5 \pm 1,4$; ziekte duur in jaren: $7,1 \pm 6,1$) en 59 naar de controlegroep (leeftijd in jaren: $40,8 \pm 11,2$; aantal vrouwen: 78%; EDSS: $3,1 \pm 1,4$; ziekte duur in jaren: $6,8 \pm 5,5$). Het is onduidelijk of de zorgverleners en onderzoekers die de vragenlijsten afnamen geblindeerd waren.

Resultaten

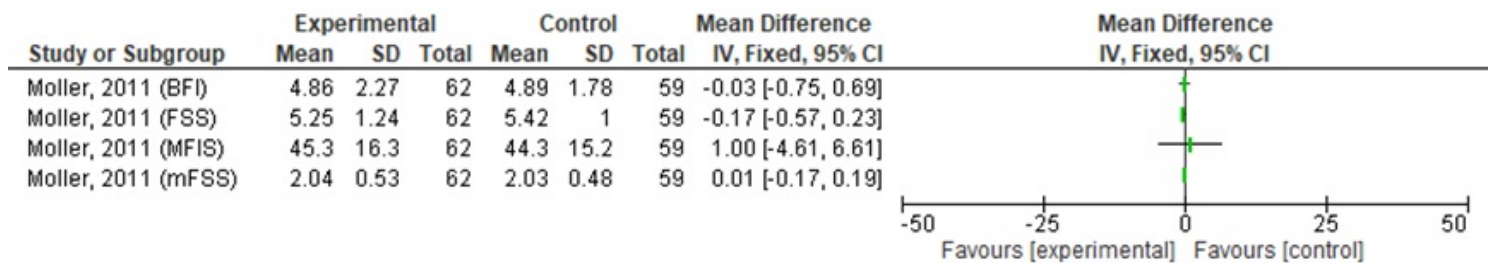
1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Ledinek (2013) heeft niet gerapporteerd of het verschil in voor leeftijd, geslacht en baseline gecorrigeerde MFIS-score statistisch significant was. Analyses in RevMan, uitgevoerd door de werkgroep op basis van gepubliceerde data, toonden geen significant verschil in MFIS-waarden na één maand medicatiegebruik (gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en baseline MFIS-score, zie figuur 3). Het betrof een verschil in MFIS-score van $-0,08$ SD van de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep en wordt door de werkgroep aangemerkt als niet klinisch relevant.



Figuur 3 MFIS (1 maand follow-up, na correctie voor baseline MFIS-score, leeftijd en geslacht)

Möller (2011) rapporteerde dat er geen statistisch significante verschillen tussen de groepen werden gevonden. Het blijft wel onduidelijk voor welke onderdelen uit de ANOVA de p-waarden zijn gerapporteerd, en of er bijvoorbeeld naar de interactieterm is gekeken. Analyses in RevMan, uitgevoerd door de werkgroep op basis van gepubliceerde data, toonden geen significante verschillen in vermoeidheidsscores tussen de groepen na medicatiegebruik (zie figuur 4). De niet significante verschillen worden door de werkgroep ook aangemerkt als niet klinisch relevant (BFI: -0,01 SD (-0,37, 0,69), FSS: -0,15 SD (-0,51, 0,21), MFIS: 0,06 SD (0,29, 0,42), mFSS: 0,02 (-0,34, 0,38)).



Figuur 4 Vermoeidheidsscores (4-8 weken follow-up)

2. adverse events

Ledinek (2013) rapporteerde dat drie van de patiënten die modafinil gebruikten last hadden van insomnia. Over de placebogroep werden geen uitspraken gedaan.

Möller (2011) rapporteerde dat zes patiënten stopten met de studie vanwege een adverse event. Deze zes adverse events werden niet specifiek beschreven. Wel werd gerapporteerd dat er na vier weken een trend was in toegenomen rusteloosheid in de modafinil groep vergeleken met de placebogroep. Aan het einde van de studie werd er een trend richting meer misselijkheid in de modafinil groep in vergelijking met de placebogroep waargenomen. Andere bijwerkingen als diarree, algehele malaise en maagpijn werden significant vaker gerapporteerd na vier weken modafinil ten opzichte van placebo.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vermoeidheid is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blindering van zorgverleners/onderzoekers en mogelijk geen intention to treat analyse, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: mogelijk onvoldoende blindering van zorgverleners/onderzoekers, mogelijk geen intention to treat analyse en mogelijke missing data door uitblijven dossier onderzoek, 2 niveaus) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

Retinyl palmitate versus placebo

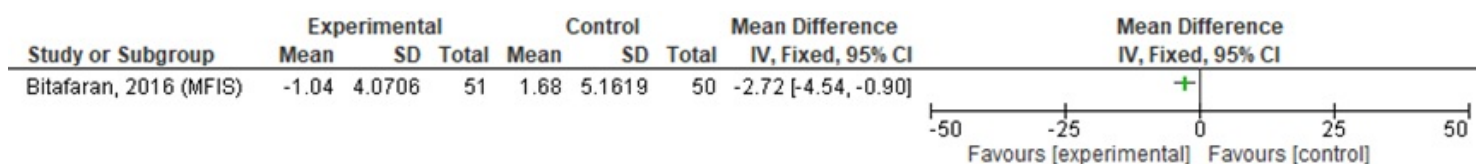
Beschrijving studies

Bitafaran (2016) onderzocht het effect van zes maanden retinyl palmitate gebruik (25000 IU eerste zes maanden, 10000 IU tweede zes maanden) op vermoeidheid door een interventiegroep (N=51; leeftijd in jaren: $30,4 \pm 1,0$; aantal vrouwen: 75%; EDSS: $1,3 \pm 0,1$; ziekteduur in jaren: $4,3 \pm 0,6$) met een groep die een placebomiddel (N=50; leeftijd in jaren: $32,3 \pm 1,0$; aantal vrouwen: 76%; EDSS: $1,4 \pm 0,2$; ziekteduur in jaren: $5,4 \pm 0,6$) te vergelijken. Alleen patiënten met vermoeidheidsverschijnselen (MFIS > 20) werden geïncludeerd. Het onderzoek is onderdeel van een grotere studie waarvan niet alle resultaten in dit artikel zijn verwerkt. De wijze van randomisatie en de eventuele blinding van de zorgverleners en onderzoekers die de vragenlijsten afnamen zijn niet goed beschreven. Daarnaast werd niet beschreven of de analyses volgens het intention to treat principe werd uitgevoerd.

Resultaten

1. Vermoeidheid

Bitafaran (2016) rapporteerde een significant verschil ($p=0,004$) in de verandering van de MFIS-score. Analyses in RevMan, uitgevoerd door de werkgroep op basis van gepubliceerde data, toonden ook een significant verschil in verandering van MFIS-scores na 6 maanden medicatiegebruik (zie figuur 5). Dit verschil wordt door de werkgroep aangemerkt als klinisch relevant ($-0,53$ SD van de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep).



Figuur 5 MFIS (verschilscores)

2. Adverse events

Bitafaran (2016) maakte geen melding betreffende adverse events.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vermoeidheid is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: mogelijk inadequate blinding van zorgverleners/onderzoekers en mogelijk geen intention to treat analyse, 1 niveau), het kleine aantal studies, het geringe aantal patiënten en het betrouwbaarheidsinterval dat de grenzen van klinische besluitvorming overschrijdt (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events kon niet worden gegradeerd, omdat er niets over adverse events werd gerapporteerd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de effecten van een medicamenteuze behandeling voor MS-gerelateerde vermoeidheid op vermoeidheid en adverse events?

P: patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid;

I: medicamenteuze interventie (bijvoorbeeld amantadine, pemoline, modafinil, methylfenidaat);

C: placebo;

O: MS-gerelateerde vermoeidheid, adverse events.

Patiënten

In de literatuursamenvatting zijn alleen studies geïncludeerd waarbij als inclusie criterium voor de patiëntenpopulatie het hebben van vermoeidheidsklachten was opgenomen. Hierbij is gekozen om niet a priori een ondergrens voor de vermoeidheidsklachten te definiëren. Het onderscheid tussen primaire en secundaire vermoeidheid is vaak in de geïncludeerde studies niet duidelijk gemaakt. Er is gekozen om artikelen waar niet duidelijk uit bleek of zij alleen patiënten met primaire vermoeidheid hebben geïncludeerd, wel mee te nemen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte MS-gerelateerde vermoeidheid een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en adverse events een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaat MS-gerelateerde vermoeidheid als vermoeidheid vastgesteld met een gevalideerde vragenlijst, zoals de fatigue severity scale (FSS) of de modified fatigue impact scale (MFIS). De werkgroep definieerde niet a priori de uitkomstmaat adverse events, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde een verschil van 0,5 standardized mean difference tussen de groepen als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor de uitkomstmaat MS-gerelateerde vermoeidheid. Voor de uitkomstmaat adverse events werden de 'default grenzen' van GRADE aangehouden (RR=0,8 en RR 1,25; Schünemann, 2013).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Elsevier) werd op 22 juli 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's) die zijn verschenen na 2000. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 331 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en risk of bias beoordeling) of RCT's waarin patiënten met MS die last hadden van MS-gerelateerde vermoeidheid participeerden en waarin een vergelijking werd gemaakt tussen een medicamenteuze behandeling van MS-gerelateerde vermoeidheid en een placebobehandeling. Daarnaast moesten ten minste tien patiënten per studie-arm en één van bovenstaande (relevante) uitkomstmaten zijn geïncludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 40 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 33 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en zeven studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Zeven (Achiron, 2015; Ahstari, 2009; Bitafaran, 2016; Ledinek, 2013; Kim, 2011; Möller, 2011; Wingerchuk, 2015) studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Achiron, A.; Givon, U.; Magalashvili, D.; Dolev, M.; Liraz Zaltzman, S.; Kalron, A.; Stern, Y.; Mazor, Z.; Ladkani, D.; Barak, Y. (2015). Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Multiple Sclerosis* 21(6), 767-75.
- Allart, M., E., Benoit, A., Blanchard-Dauphin, a., Tiffreau, V., Thevenon, A., Zephir, H., Outteryck, O., Lacour, A., Vermersch, P. (2015) Sustained-released Fampridine in Multiple Sclerosis: Effects on Gait Parameters, Arm function, Fatigue, and Quality of Life. *J Neurol*, 262 (8), 1936-45.
- Ashdari, F.; Fatehi, F.; Shaygannejad, V.; Chitsaz, A. (2009). Does amantadine have favourable effects on fatigue in Persian patients suffering from multiple sclerosis? *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 43(5), 428-32.
- Bakirtzis, C., Konstantinopoulou, E., Langdon, D.W., Grigoriadou, E., Minti, F., Nikolaidis, I., Boziki, M.K., Tatsi, R., Ionnidis, P., Karapanayiotides, r., Afrantou, T., Hadjigeorgiou, G., grigoriadis, N. (2018) Long-term effects of prolonged-release fampridine in cognitive function, fatigue, mood and quality of life of MS patients: the IGNITE study. *J Neurol Sci* 15, 395, 106-112.
- Bitarafan, S.; Saboor-Yaraghi, A.; Sahraian, M. A.; Soltani, D.; Nafissi, S.; Togha, M.; Beladi Moghadam, N.; Roostaei, T.; Mohammadzadeh Honarvar, N.; Harirchian, M. H. (2016). Effect of Vitamin A Supplementation on fatigue and depression in Multiple Sclerosis patients: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iranian Journal of Allergy Asthma & Immunology* 15(1), 13-9.
- Chaudhuri, A., Behan, P.O.. (2004) Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 363 (9413), 978-88.
- Elbers, R.G.; Verhoef, J., van Wegen, E.E., Berendse, h.W., Kwakkel, G. (2015) Interventions for fatigue in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev* 8(10, CD010925).
- Johansson, B., Wentzel, A.P., Andréll, P., Odenstedt, J., Mannheimer, C., Rönnbäck, L. (2014) Evaluation of dosage, safety and effects of methylphenidate on post-traumatic brain injury symptoms with a focus on mental fatigue and pain. *Brain Inj* 28(3): 304-10.
- Johansson, B., Wentzel, A.P., Andréll, P., Rönnbäck, L., Mannheimer, C. (2017) Long-term treatment with methylphenidate for fatigue after traumatic brain injury. *Acta Neurol Scand* 135 (1) ,100-107.
- Kim, E.; Cameron, M.; Lovera, J.; Schaben, L.; Bourdette, D.; Whitham, R. (2011). American ginseng does not improve fatigue in multiple sclerosis: a single center randomized double-blind placebo-controlled crossover pilot study. *Multiple Sclerosis* 17(12), 1523-6.
- Korsen, M., Kunz, r., Schminke, U., Runge, U., Kohlmann, T., Dressel, A. (2017). Dalfampridine Effects on Cognition, Fatigue, and Dexterity. *Brain Behav* 7(1)e00559.
- Ledinek, A. H.; Sajko, M. C.; Rot, U. (2013). Evaluating the effects of amantadin, modafinil and acetyl-l-carnitine on fatigue in

- multiple sclerosis - Result of a pilot randomized, blind study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115(0), S86-S89.
- MacAllister, W.S., Krupp, L.B. (2005) Multiple sclerosis-related fatigue. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 16(2),483-502.
- Moller, F.; Poettgen, J.; Broemel, F.; Neuhaus, A.; Daumer, M.; Heesen, C. (2011). *Multiple Sclerosis* 17(8), 1002-9
- Morrow, S.A., Rosehart, H., Johnson, A. (2017) The Effect of Fampridine-SR on Cognitive Fatigue in a Randomized Double-Blind Crossover Trial in Patients with MS. *Mult Scler Relat Disord* 11, 4-9.
- Nourbakhsh, B., Revirajan, N., Morris, B., Cordano, C., Creasman, J., Manguinao, M., ... & Waubant, E. (2021). Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *The Lancet Neurology*, 20(1), 38-48.
- Rodriguez-Leal, F.A., Haase, R., Akgün, K., Proschmann, U., Schultheiss, T., Kern, R., Ziemssen, T. (2019) Nonwalkin gresponse to fampridine in patients with multiple sclerosis in a real-world setting. *Ther adv Chronic Dis* 10:2040622319835136.
- Rooney S, Wood L, Moffat F, Paul L. (2019) Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 28, 276-282. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.011. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30639830.
- Schünemann, H., Brožek, J., Guyatt, G., et al. (2013) GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- Vucic, S., Burke, D., Kiernan, M.C. (2010) Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms and management. *Clin Neurophysiol.* 121(6), 809-17.
- Wingerchuk, D. M. (2005). A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 64(7), 1267-9
- Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Beschikbaar via <https://farmacotherapeutischkompas.nl>. Geraadpleegd op 6-2-2020.

Behandeling van conditieverlies bij patiënten met multipele sclerose

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

Aanbevolen wordt bij patiënten met MS, binnen hun fysieke mogelijkheden, een goede lichamelijke conditie na te streven in verband met de positieve effecten op de algemene gezondheid.

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.

Aanbevolen wordt sportief bewegen ook te gebruiken om ziektegebonden doelen te behalen, zoals vermindering van spasmen, het opnieuw leren kennen of ervaren van grenzen, het verminderen van ervaren vermoeidheid en het vergroten van het zelfvertrouwen.

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 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.

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.

Overwegingen

Een goede lichamelijke conditie is 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.

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 ontwikkelt, kunnen bestaande klachten 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 effecten per dag en zelfs binnen een dag verschillen.

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.

Bij het opstellen van een programma voor sportief bewegen dient rekening gehouden te worden met een aantal aspecten. Het activiteitsniveau hangt complex samen met factoren zoals beperkingen, vermoeidheid, depressie. Het is verstandig om van tevoren 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 inspanning en perioden van rust kan, naast een juiste afstemming van activiteiten, hierbij een bruikbaar instrument zijn.

Gezien de toenemende bewijslast dat mensen met MS minder fysiek actief zijn dan mensen zonder een aandoening, is het verstandig te kiezen voor een rustige opbouw van trainingsprogramma's zodat weefsels kunnen adapteren aan de toegenomen belasting. Submaximale intensiteit wordt door mensen met MS goed verdragen, terwijl piekbelastingen sneller tot tijdelijke verergering van bestaande klachten leiden.

Aangezien warmte-intolerantie 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.

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 kan geschikt zijn. In veel gevallen kan de intensiteit 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 minder geschikt voor mensen met MS met lagere fysieke capaciteiten (bijvoorbeeld verminderd gevoel, coördinatie, kracht, etc.), door een grotere kans op blessures en vallen.

Onderbouwing

Achtergrond

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 en vervolgens in minder vermoeidheid. Daarnaast is als argument aangedragen dat bestaande symptomen van MS erger worden tijdens inspanning. Met het voortschrijdend inzicht dat verergering van bestaande klachten, ervaren vlak na bewegen tijdelijk van aard zijn, is het gebruikelijk 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.

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 voor optimalisatie van het dagelijks functioneren 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.

Conclusies

Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat het trainen met koelvesten (45 minuten) bij mensen met MS tot betere uitkomsten leidt op de loopsnelheid van 30 meter lopen.</p> <p>A2 Nilsagard 2006</p>
Niveau 1	<p>Het lijkt waarschijnlijk dat een inspiratoire spiertraining gedurende 10 weken een verbetering geeft van de PE-max bij mensen met MS. Het effect op de PI-max is niet eenduidig en er lijkt geen effect op de FSS-scores.</p> <p>A2 Klefbeck 2003, Mutluay 2007</p>
Niveau 2	<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>A2 Mutluay 2007</p>
Niveau 2	<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>A2 De Bolt 2004</p>

Niveau 2	<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 van andere functieverbeteringen (balans, up & go) of spierkracht (knie-extensor en oppervlakte EMG).</p> <p>A2 Harvey 1999</p>
Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat een progressieve weerstandstraining (PRT) van 2x per week ten minste 24 weken lang de maximale spierkracht van de knie (KE MVC) en de functionele capaciteit (loopafstand) verbetert.</p> <p>A2 Dalgas 2009</p>
Niveau 1	<p>Het lijkt waarschijnlijk 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, workload en de GET. Er werden geen verbeteringen gevonden op 2MWT, manier van lopen en gripkracht.</p> <p>A2 Van den Berg 2006, Hamburg Group 2004, Mostert 2002, Petajan 1996, Schapiro 1998</p>
Niveau 2	<p>Het effect van een training op het uithoudingsvermogen, gemeten in VO₂max bij mensen met MS, is niet éénduidig.</p> <p>A2 Petajan 1996, Hamburg Group 2004, Mostert 2002</p>
Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat gecombineerde therapie bij mensen met MS leidt tot verbetering op het gebied van looptijden en kracht van de knieflexoren, maar geen significante verbeteringen geeft in balans, VO₂piek en de kracht van de knie-extensoren.</p> <p>A2 Masku Group 2004</p>

Samenvatting literatuur

Koelvest

In een RCT (n=43, 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 vóór en na de sessie. Primaire uitkomstmaten waren 10 en 30 meter lopen waarin het aantal seconden en de stappen bijgehouden werden. Deelnemers, die het koelvest aan hadden gehad bij de conditietesten, bleken significante verschillen aan te tonen 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 (Kleefbeck 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 'Threshold inspiratoire spiertrainer' gekregen. Deze RCT toont significante verschillen aan bij de interventiegroep voor en na de training; de gemiddelde P_{lmax} (lucht die men maximaal inneemt) is verhoogd van 42 naar 67 (p<0,008) en de P_{Emax} (lucht die men maximaal uitblaast) van 49 naar 63 (p<0,02). De controlegroep toont geen significante verschillen aan vóór en na de training. In de interventiegroep is de P_{lmax} 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 vóór 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 P_{Emax} (maximale expiratory pressure) significant verbeterd in de interventiegroep na de training vergeleken met de baseline meting (p=0,0066). De P_{lmax} en vermoeidheidschalen toonden geen significante verschillen aan.

Spiertraining

Dalgas et al hebben in 2007 een systematische review uitgevoerd naar de effecten van weerstandstraining, training op uithoudingsvermogen en gecombineerde training bij mensen met MS. Aangezien 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 gebruik gemaakt van de afzonderlijk beschreven RCT's waarvan de volledige tekst beschikbaar was en waarvan de uitkomstmaten betrekking hadden op functie of spierkracht. In alle studies betrof het een populatie van mensen met MS met een EDSS-score <6,5.

Spiertraining, kracht

Ten eerste blijkt uit twee RCT's (n=19 en 36) dat weerstandstraining (8 weken, alleen gericht op de lagere extremiteiten) significante verbeteringen teweeg kan brengen. De spierkracht van het been (De Bolt 2004) en de oefening om een stoel te verplaatsen zijn significant verbeterd in de interventiegroep na acht weken (Harvey 1999). Voor 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 capaciteit (Dalgas 2009). Deze studie is dus verschenen na de systematische review van Dalgas in 2007. Uit deze studie is gebleken dat een Progressive Resistance Training (PRT) van 2x per week tenminste 24 weken lang significante verbeteringen oplevert (p<0,05). De maximale spierkracht van de knie (KE MVC) was 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 meter meer gelopen. Deze significante verschillen vóór en na de training bestonden niet bij de controlegroep.

Spiertraining; uithoudingsvermogen

In de systematische review van Dalgas (2007) zijn vijf 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 verbeteringen gevonden: 10WT, aerobische treshold, forced vital capacity (FVC), maximum power output van de bovenste - en onderste extremiteiten, work load en de graded exercise time (GET). Niet-significant uitkomsten waren: 2MWT, manier van lopen en gripkracht. De VO₂max bleek bij een RCT (Petajan 1996) significant te verbeteren en bij twee andere RCT's niet (Hamburg Groep 2004 en Mostert 2002).

Gecombineerde training

Er is 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 toonde een significante verbetering van de functie aan (looptijden) en kracht van de knieflexoren, maar geen significante verbeteringen in balans, VO₂piek en de kracht van de knie-extensoren.

Zoeken en selecteren

Voor de behandeling van conditieproblemen bij MS zijn in totaal 7 studies geselecteerd, 6 RCT's en 1 systematic review. Uit de systematic review zijn 7 oorspronkelijke studies nader bekeken en er is aan het oorspronkelijke zoekresultaat 1 recent artikel toegevoegd van de auteur van de systematic review.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 30-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Costello E, Raivel K, Wilson R. (2009). 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.
- Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. (2008). Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. Multiple Sclerosis, 14 (1), 35-.
- Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. (2009). Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. Neurology, 73 (18), 1478-1484.
- Gallien P, Nicolas B, Robineau S, Pétrilli S, Houedakor J, Durufle A. (2007). Physical training and multiple sclerosis. Ann Readapt Med Phys., 50 (6), 373-.
- Klefbeck B, Hamrah NJ, Klefbeck B, Hamrah Nedjad J. (2003). Effect of inspiratory muscle training in patients with multiple sclerosis. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation, 84 (7), 994-999.
- Motl RW, Gosney JL, Motl RW, Gosney JL. (2008). Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. Multiple Sclerosis, 14 (1), 129-135.
- Mutluay FK, Demir R, Ozyilmaz S, Caglar AT, Altintas A, Gurses HN. (2007). Breathing-enhanced upper extremity exercises for patients with multiple sclerosis. Clinical Rehabilitation, 21 (7), 595-602.
- Nilsagard Y, Denison E, Gunnarsson L. (2006). Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis -- a randomized trial. Disability & Rehabilitation: Assistive Technology, 1 (4), 225-233.

Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zalisova M, Foubikova B, Martinkova P, et al. (2006). 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.

Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G, Rietberg MB, Brooks D, et al. (2005). Exercise therapy for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews , 1, 1469-.

Sutherland G, Andersen MB. (2001). Exercise and multiple sclerosis: physiological, psychological, and quality of life issues. J Sports Med Phys Fitness., 41 (4), 421-32.

Behandeling van psychische en psychosociale problemen bij patiënten met multiple sclerose

Uitgangsvraag

Welke behandelmethode heeft de voorkeur bij psychische problemen bij mensen met MS, wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

Aanbeveling

Aanbevolen wordt alert te zijn op depressieve klachten, aangezien depressies worden ondergediagnosticeerd en onderbehandeld en het suïciderisico verhoogd is. Voor behandeling van depressies kan in hoofdlijnen de CBO-richtlijn "Depressie" gevolgd worden, omdat wat betreft het behandelresultaat van de verschillende middelen geen verschil is met personen zonder MS.

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 extrapyramidale bijwerkingen. Medebehandeling danwel verwijzing naar een psychiater dient hierbij overwogen te worden.

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 psychofarmaca goed gevolgd wordt en tevens te anticiperen op het veranderend levensperspectief en de mate van sociale steun ter preventie van psychische en psychosociale problemen.

Overwegingen

De klinische ervaring is dat SSRI's (selective serotonin reuptake inhibitors) 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 aanbevolen. Belangrijk is daarbij dat depressieve stoornissen bij MS worden onderbehandeld en dat er een verhoogd suïciderisico bestaat bij deze groep. Het is 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 studie van Panitch werd bij mensen met MS met dwanglachen/-hulpen een gunstig effect gevonden van de combinatie dextrometorphan/quinidine 30mg/30mg op het aantal episoden van dwanglachen/-hulpen en kwaliteit van leven. In Nederland zijn SSRI's het 1^e keuze middel. In de werkgroep werd tevens gemeld dat er nogal forse bijwerkingen zijn bij dextrometorphan/quinidine 30mg/30mg, dus moet dit in de overwegingen meegenomen worden.

Voor de behandeling van psychische problemen bij MS zijn ook kwaliteitscriteria MS-zorg vanuit patiëntenperspectief geformuleerd (namelijk criterium 9), zoals weergegeven in de module kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief.

Onderbouwing

Achtergrond

In het hoofdstuk over het screenen van psychische en psychosociale problemen is vast-gesteld dat deze onvoldoende herkend worden door het professionele circuit.

Conclusies

Niveau 3	<p>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.</p> <p>B Forman 2010</p>
Niveau 2	<p>Het is waarschijnlijk dat cognitieve gedragstherapie bij mensen met MS met veel sociale steun meer verbetering geeft van depressieve klachten dan emotiegerichte therapie. Bij mensen met weinig sociale steun is er geen verschil in effect tussen beide interventies.</p> <p>A2 Beckner 2010</p>
Niveau 3	<p>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.</p> <p>B Hart 2005</p>
Niveau 2	<p>Het is waarschijnlijk dat er geen significant verschil is tussen psychotherapie en antidepressiva in het effect op depressieve stoornissen bij mensen met MS.</p> <p>A2 Mohr 1999</p>
Niveau 2	<p>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.</p> <p>A2 Mohr 1999</p>

Niveau 2	<p>Het is waarschijnlijk dat een standaardbehandeling met psychofarmaca bij mensen met MS even effectief is als bij mensen zonder MS.</p> <p>A2 Van Rooij 2003</p>
Niveau 2	<p>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.</p> <p>A2 Van Rooij 2003</p>
Niveau 2	<p>Het is waarschijnlijk dat dextrometorphan/quinidine 30mg/30mg ten opzichte van placebo een significante verbetering geeft in het aantal episoden van dwanglachen en –huilen en de overall quality of life bij mensen met MS met dwanglachen en –huilen.</p> <p>A2 Panitch 2006</p>
Niveau 2	<p>Het is waarschijnlijk dat bij gebruik van dextrometorphan/quinidine 30mg/30mg bij mensen met MS significant vaker duizeligheid optreedt in vergelijking tot placebo.</p> <p>A2 Panitch 2006</p>

Samenvatting literatuur

Depressie/angst

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 werden gerandomiseerd naar een interventiegroep of een controlegroep. De interventiegroep kreeg 6 groepssessies van 2 uur aangeboden waarin een presentatie werd gegeven over een 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, wel tot significante verbetering in depressieve symptomen.

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 meer verbetering van depressieve klachten dan de emotiegerichte therapie. Bij mensen met weinig sociale steun was er geen verschil in effect tussen de interventies.

Bij 60 mensen met MS (gemiddelde leeftijd 45 jaar) werd onderzocht of het behandelen van depressie effect heeft op de kwaliteit van leven (Hart 2005). Zij werden 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 Hamilton-schaal. 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.

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 vóór en na behandeling.

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 "threshold" doseringen en 2 doseringen boven de "threshold".

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

In een gerandomiseerde dubbelblinde trial werden 150 mensen met MS (gemiddelde leeftijd 45 jaar, gemiddeld 15,7 episoden van dwanglachen of -huilen 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 -huilen 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.

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 30-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Cognitieve revalidatie bij MS

Uitgangsvraag

Hoe dienen MS-gerelateerde cognitieve stoornissen behandeld te worden?

Aanbeveling

Aanbeveling 1: Herkennen, erkennen en monitoren

Wees bewust van de cognitieve problematiek die kan optreden bij patiënten met MS en vraag regelmatig naar het cognitieve functioneren.

Informeer patiënten en hun omgeving tijdig over mogelijke cognitieve stoornissen (psycho-educatie).

Aanbeveling 2: Andere factoren die de cognitie beïnvloeden

Onderzoek of er andere factoren aanwezig zijn die de cognitieve klachten kunnen verklaren.

Indien aanwezig, richt behandeling in eerste instantie op deze factoren. Schakel bij meervoudige problematiek een multidisciplinair team in.

Aanbeveling 3: Doorverwijzen bij klachten en aanvullende diagnostiek

Verwijs patiënten met klachten of patiënten waarbij mogelijk sprake is van verminderd cognitief functioneren door voor aanvullende diagnostiek, bijvoorbeeld een neuropsychologisch onderzoek door de neuropsycholoog en/of onderzoek door de ergotherapeut.

Aanbeveling 4: Behandeling van cognitieve stoornissen

Kijk naar hoe cognitieve klachten en/of cognitieve stoornissen het functioneren in het dagelijks leven beïnvloeden.

Gebruik voor patiënten met MS cognitieve revalidatieprogramma's die ontwikkeld zijn voor patiënten met niet aangeboren hersenletsel in bredere zin.

Draag zorg voor een gepersonaliseerde aanpak die aansluit bij de leefwereld van de patiënt.

Overwegingen

Zeer recent na de afronding van de literatuursamenvatting zijn de resultaten gepubliceerd van een grote gerandomiseerde studie (RCT) naar de effectiviteit van een cognitieve (groeps)interventie voor aandacht en geheugen bij 449 patiënten (245 patiënten in de interventiegroep en 204 in de controlegroep (standaard zorg) (Lincoln, 2020). Deze resultaten zijn niet meegenomen in de literatuuranalyse. Voor de volledigheid beschrijven wij hier kort de bevindingen van deze RCT.

Alle deelnemende patiënten hadden subjectieve cognitieve klachten (MSNQ-score > 27) én scoorden 1SD afwijkend op één van de neuropsychologische testen van de Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N). Zes maanden na de interventie waren er kleine significante verbeteringen in de kwaliteit van

leven in het voordeel van de interventiegroep en zowel op zes als 12 maanden na de interventie waren er klinisch relevante verbeteringen te zien op stemming en subjectieve geheugenfunctie in het voordeel van de interventiegroep. Kwaliteit van leven was 12 maanden na de interventie niet significant verbeterd in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep. Deze bevindingen zijn deels in lijn met de meta-analyse, maar geven een positiever beeld van de meerwaarde van cognitieve revalidatie dan de huidige literatuurreview (mogelijk dankzij het adequate aantal deelnemers in deze studie).

Voor- en nadelen van cognitieve interventies en de kwaliteit van het bewijs

Veel patiënten met MS ondervinden cognitieve klachten en/of stoornissen, met een grote negatieve impact op het dagelijks leven. Er is een literatuuronderzoek verricht naar de effectiviteit van verschillende cognitieve interventies op zelf-gerapporteerd cognitief functioneren en kwaliteit van leven van patiënten met MS.

Op basis van de geselecteerde literatuur blijft het onduidelijk of cognitieve interventies een gunstig effect hebben op het zelf-gerapporteerde cognitieve functioneren van patiënten met MS. Ook blijft het onduidelijk of cognitieve interventies een gunstig effect hebben op zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven van patiënten met MS.

Er lijkt een positief effect te zijn na het geven van de interventies, echter, de bewijskracht voor deze conclusies uit de literatuursamenvatting is zeer laag. Dit wordt veroorzaakt door de matige methodologische kwaliteit van de betreffende studies: patiënten waren vaak niet geblindeerd en analyses waren regelmatig niet verricht volgens het *intention-to-treat* protocol. Bij twee studies werden bovendien verschillen in baseline scores waargenomen tussen de behandel- en de interventiegroep op de belangrijkste uitkomstmaten. Tevens zijn de in deze richtlijn geselecteerde uitkomstmaten (zelf-gerapporteerd cognitief functioneren en kwaliteit van leven) vaak niet de primaire uitkomstmaat van de studies. Hierdoor zijn deze resultaten vaak beknopt beschreven en is de power inadequaet. Er is behoefte aan methodologisch goed opgezette studies in grotere studiepopulaties, met primaire uitkomstmaten die relevant zijn voor het dagelijks leven van de MS-patiënt.

Naast deze methodologische kanttekeningen zijn er ook een aantal belangrijke inhoudelijke kanttekeningen te maken bij de resultaten van deze literatuurstudie:

Heterogeniteit steekproeven

Een eerste kanttekening betreft de heterogeniteit tussen de bestudeerde steekproeven van patiënten. In deze literatuurstudie is de aanwezigheid van een geobjectiverde cognitieve stoornis als inclusiecriteria gebruikt: bij de patiënten moest een cognitieve stoornis zijn vastgesteld aan de hand van neuropsychologisch testonderzoek. De gebruikte neuropsychologische tests en de daarbij gehanteerde cut-off scores verschilden echter aanzienlijk tussen studies, hetgeen de bestudeerde steekproef zeer heterogeen van aard maakt. Het blijft daarmee onduidelijk in hoeverre de hier gevonden resultaten van toepassing zijn voor specifieke subgroepen van patiënten (bijvoorbeeld patiënten met matige versus ernstige cognitieve stoornissen).

Heterogeniteit interventies

Een tweede kanttekening betreft de heterogeniteit van de aangeboden interventies. Er was sprake van grote variabiliteit tussen interventies, onder andere qua duur, intensiteit, vorm (individuele behandeling,

groepsbehandeling), inhoud (gedragsmatige interventies, computertraining) en cognitieve domeinen waarop de interventie zich richt (enkel domein, meerdere domeinen). Ook waren er aanzienlijke verschillen tussen de studies in de opzet van de controlecondities en in de timing van de follow-up metingen. In de literatuurstudie is het cognitief functioneren op de langstdurende follow-up geïncorporeerd. Dit is echter variabel tussen studies en het onderscheid tussen directe effecten en uitgestelde effecten kan niet meer worden gemaakt. Het is goed mogelijk dat deze heterogeniteit heeft bijgedragen aan het beperkte 'overall' effect.

One size fits all?

In alle studies in dit literatuuronderzoek werden de betreffende interventies in standaardvorm aangeboden aan alle deelnemende patiënten. Mogelijk is deze 'one-size-fits-all' aanpak niet geschikt als het gaat om cognitieve interventies. Wellicht zijn cognitieve interventies 'op maat' - dat wil zeggen aangepast aan de specifieke sterktes en zwaktes in het cognitieve profiel van de patiënt - effectiever (De Meo, 2021) en zou er ook onderscheid gemaakt moeten worden tussen patiënten die lichte en ernstige cognitieve problematiek hebben.

Cognitieve stoornissen versus cognitieve klachten - inclusie

In deze literatuurstudie is de aanwezigheid van een geobjectiverde cognitieve stoornis als inclusiecriteria gebruikt. Naast patiënten met geobjectiverde cognitieve stoornissen is er echter een aanzienlijke groep patiënten die wel duidelijk cognitieve klachten ervaart, maar waarbij neuropsychologisch onderzoek geen of enkel lichte cognitieve stoornissen laat zien (Schependoom, 2014). Bij sommige patiënten ligt de verklaring hiervoor in het feit dat er sprake is van cognitieve achteruitgang ten opzichte van het eigen premorbide functioneren, maar dat de cognitieve prestaties desondanks nog binnen de normale range vallen. Bij andere patiënten is er geen sprake van cognitieve stoornissen of cognitieve achteruitgang, maar komen de cognitieve klachten voort uit andere problematiek, bijvoorbeeld vermoeidheid of depressie. Om de heterogeniteit binnen deze literatuurstudie te beperken zijn studies met patiënten met cognitieve klachten maar zonder geobjectiverde cognitieve stoornissen uitgesloten. Het is echter de ervaring van de werkgroep dat ook deze groep wel degelijk baat kan hebben bij cognitieve interventies. Als factoren als vermoeidheid of depressie duidelijk op de voorgrond staan, dient behandeling zich primair te richten op de aanpak van deze problematiek; cognitieve interventies kunnen echter vervolgens alsnog ingezet worden en van meerwaarde zijn.

Cognitieve stoornissen versus cognitieve klachten - uitkomstmaten

In het huidige literatuuronderzoek is gekeken naar het effect van interventies op het ervaren cognitief functioneren (zelfrapportage). Een aanzienlijk deel van de wetenschappelijke studies naar cognitieve revalidatie bij MS is niet meegenomen in de analyse, aangezien in deze studies objectief cognitief functioneren (testprestaties op neuropsychologisch onderzoek) als uitkomstmaat werd gebruikt. In de klinische praktijk is het van belang dat de interventie de participatie en/of de kwaliteit van leven van de MS-patiënt vergroot. Minder relevant voor de kliniek is een verbetering van een x-aantal punten op een x-aantal tests van het neuropsychologisch onderzoek (NPO), zonder dat deze verbetering samengaat met een ervaren verbetering in het dagelijks functioneren (zelf-gerapporteerd cognitief functioneren of kwaliteit van leven). De resultaten van studies waarin gebruik gemaakt wordt van objectief cognitief functioneren als uitkomstmaat lijken veelbelovend met betrekking tot de effectiviteit van cognitieve interventies (Cerasa, 2013 voor een review; zie Goverover, 2018). Echter, de generalisatie van de effecten van deze (veelal stoornisgerichte)

interventies naar het dagelijks functioneren lijkt voorlopig beperkt. Het is daarom van belang om behandeling ook te richten op de ervaren cognitieve klachten en hierbij gericht de juiste uitkomstmaten te kiezen. Er is behoefte aan onderzoek naar de samenhang (of het gebrek daaraan) tussen objectief en subjectief cognitief functioneren. Daarnaast is er behoefte aan nieuwe uitkomstmaten die het cognitief functioneren in het dagelijks leven goed in kaart brengen.

Functietraining versus compensatietraining

Het onderscheid tussen functietraining (gericht op het verbeteren van de aangedane cognitieve functie) en compensatietraining (gericht op het aanleren van strategieën om zo goed mogelijk te compenseren voor de aangedane cognitieve functie) was voor de in deze literatuursamenvatting geïnccludeerde studies niet altijd goed te maken; vaak was er sprake van mengvormen. In de huidige klinische praktijk wordt voornamelijk gebruik gemaakt van compensatietraining. Patiënten kunnen door cognitieve training compensatietechnieken aanleren die leiden tot meer functionele onafhankelijkheid in het dagelijks leven (Maitra, 2010; Mendoza & Pittenger, 2003; Tate, 1997). Hierbij is het van belang aan te sluiten bij de uitgangspunten van betekenisvol handelen. Ook is het van belang aan te sluiten bij de reeds ontwikkelde compensatietechnieken, leerstijl en copingstijl en de persoonlijke interesses van de patiënt (Finlayson, 2012, zie ook ergotherapierichtlijn MS).

Screening en monitoring

De Internationale MS and Cognition Society (IMSCOGS) geeft als aanbeveling om bij alle MS-patiënten, op baseline, een *screenend* NPO af te nemen. Onder een screenend NPO wordt verstaan: een korte testbatterij van tenminste een enkele test (Symbol Digit Modalities Test, 90 seconden, Benedict 2017) tot een drietal tests (BICAMS, 15 minuten, Langdon, 2012). Dit screenend NPO zou idealiter ten tijde van diagnose, bij stabiele ziekte, worden afgenomen. Daarnaast is de andere aanbeveling van IMSCOGS om patiënten een- of tweejaarlijks met dit screenend NPO te volgen (Kalb, 2018). Een voordeel van het afnemen van een screenend NPO is dat het cognitief functioneren van de patiënt op een later moment in de tijd beoordeeld kan worden in licht van zijn/haar eigen functioneren op een eerder moment. Dit is waarschijnlijk preciezer en informatiever dan een vergelijking met normscores. Daarnaast zou een screenend NPO na diagnose en een- of tweejaarlijkse monitoring kunnen bijdragen aan een tijdige detectie van cognitieve achteruitgang. Indien de genoemde tests niet beschikbaar zijn, kunnen alternatieve tests voor informatie verwerkingssnelheid en verbaal- en visuospatieel geheugen gebruikt worden. Het wordt sowieso aangeraden om altijd naar het cognitieve functioneren te informeren (Van der Hiele, 2019).

Waarden en voorkeuren van patiënten en hun systeem

Cognitieve problemen hebben een zeer grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten. Daarom is vroegtijdige herkenning, erkenning en psychoeducatie erg belangrijk voor de patiënt zelf maar ook voor diens systeem; dit kan bijdragen aan meer functionele onafhankelijkheid in het dagelijks leven.

Kennis over cognitieve symptomen en self-efficacy met betrekking tot het managen van cognitieve klachten kan worden vergroot door een cognitief zelfmanagement programma. Patiënten geven aan dat vooral ondersteuning in het toepassen van aangeleerde strategieën (in meerdere situaties) effectief is (Finlayson, 2012; Shevil & Finlayson, 2010).

De omgeving van patiënten met MS is zich niet altijd bewust dat MS cognitieve veranderingen tot gevolg kan

hebben. Door de omgeving (inclusief werk), waar dit zinvol en mogelijk is, bij de behandeling te betrekken kan begrip worden vergroot en kan de omgeving de cliënt ondersteunen in het managen van ervaren problemen (Finlayson, 2012) waardoor participatie wordt vergroot. Zie ook de module Sociale participatie en Arbeidsparticipatie.

Kosten (middelenbeslag)

Er is voor deze module geen onderzoek gedaan naar de kosteneffectiviteit van de verschillende cognitieve interventies. Echter, de werkgroep is van mening dat positieve effecten in de vorm van betere kwaliteit van leven, beter dagelijks functioneren en/of betere participatie zullen opwegen tegen de kosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De onderzochte interventies in de literatuurreview zijn vanwege de lage bewijskracht niet aanvaardbaar en niet haalbaar. Vanuit het oogpunt van de patiënt vergen de interventies een aanzienlijke inspanning, tijdsinvestering en discipline. Voor sommige interventies is de beschikbaarheid van een computer en digitale vaardigheden noodzakelijk. Vanuit het oogpunt van de behandelaar zijn veel van de in de literatuur beschreven computertrainingen (nog) niet beschikbaar in de klinische praktijk.

Het implementeren van een screenend NPO is aanvaardbaar en haalbaar met een geringe inspanning (de minste inspanning is een SDMT van 90 seconden, of als alternatief de WAIS-subtest Symbool Substitutie Coderen). Dit screenend NPO zou eventueel door een getrainde (MS-)verpleegkundige afgenomen kunnen worden. Indien er meer tijd beschikbaar is, kan voor de BICAMS (of soortgelijke tests) gekozen worden (15 minuten).

Het geven van (tijdige) psychoeducatie en het aanbieden van interventies bij cognitieve problematiek is aanvaardbaar en haalbaar (met in achtneming van de reguliere en lokale wachtlijsten). Het is belangrijk om per probleem goed te beoordelen naar welk specialisme moet worden doorverwezen.

Rationale van de aanbeveling

Aanbeveling 1: Herkennen, erkennen en monitoren

De werkgroep is van mening dat het essentieel is om aandacht te hebben voor het cognitief functioneren bij patiënten met MS ongeacht of hier door de patiënt om gevraagd wordt of aanleiding toe gegeven wordt. Het cognitief functioneren moet altijd goed uitgevraagd worden in de anamnese, maar ook in de heteroanamnese. Dit omdat de naaste soms een beter en/of aanvullend beeld heeft van het cognitief functioneren.

Ook is het van belang om patiënten en hun omgeving (bijvoorbeeld partner, kinderen, werkgever) vroegtijdig te informeren (psychoeducatie) over mogelijke cognitieve functiestoornissen omdat cognitieve stoornissen bij sommige patiënten al vroeg in de ziekte ontstaan (zoals reeds vermeld in de richtlijn Cognitieve stoornissen bij MS 2012).

Adequate monitoring van de cognitieve functies, waarbij het functioneren van de patiënt in de tijd gevolgd wordt, is van belang voor het vroeg herkennen van cognitieve achteruitgang en het kunnen inzetten van passende (psychosociale) ondersteuning (bijvoorbeeld door een sociaal werker gezondheidszorg/medisch

maatschappelijk werker of anderszins). Hiervoor kan een *screenend* NPO worden gebruikt dat eventueel door een getrainde (MS-)verpleegkundige afgenomen kan worden. Follow-up screenend NPO kan een- of tweejaarlijks worden uitgevoerd, of indien de patiënt klachten rapporteert. Het vastleggen van de uitgangspositie (aan het begin van de ziekte) is zeer van belang.

Om ervoor te zorgen dat patiënten adequate diagnostiek krijgen voor hun cognitief functioneren kan het helpen om met de betrokken behandelaars afspraken te maken over wie verantwoordelijk is voor het monitoren hiervan.

Aanbeveling 2: Andere factoren die de cognitie beïnvloeden

Ondanks dat deze module zich primair richt op de behandeling van patiënten met MS met objectiveerbare cognitieve stoornissen, vind de werkgroep het belangrijk te benoemen dat het belangrijk is om zorgvuldig uit te zoeken wat de meest waarschijnlijke onderliggende oorzaak van de cognitieve klachten en/of stoornissen is. Denk hierbij aan factoren als vermoeidheid, emotionele klachten (bijvoorbeeld depressie, angst), fysieke beperkingen, pijn en medicamenteuze behandelingen die de cognitieve functies ook kunnen beïnvloeden. Als dergelijke factoren op de voorgrond staan, dient de behandeling in eerste instantie op deze factoren te worden gericht. Hierdoor kunnen de cognitieve klachten verbeteren of zelfs verdwijnen. Indien dit niet het geval is, kan in tweede instantie aanbeveling vier worden opgevolgd, al dan niet binnen de context van multidisciplinaire revalidatie.

Aanbeveling 3: Doorverwijzen bij klachten en aanvullende diagnostiek

Indien er sprake is van cognitieve klachten is het van belang dat er een verwijzing volgt naar (neuro)psycholoog of ergotherapeut (bij voorkeur met deskundigheid op het gebied van cognitieve revalidatie) voor het verder in kaart brengen van het probleem op basis van een gerichte vraagstelling (zoals reeds vermeld in de richtlijn cognitieve stoornissen bij MS 2012).

Als een NPO gewenst is, wordt het aanbevolen om een testbatterij te gebruiken die een beeld geeft van tenminste de volgende cognitieve domeinen: snelheid van informatieverwerking, leren en geheugen, aandacht, executief functioneren, visuospatiële waarneming en woordvloeiendheid. Het is belangrijk om de uitkomsten van het NPO te bespreken met de patiënt.

Het is van belang om in de aanvullende diagnostiek ook aandacht te besteden aan andere factoren dan cognitieve functiestoornissen die de cognitie kunnen beïnvloeden, zie aanbeveling 2.

Aanbeveling 4: Behandeling van cognitieve stoornissen

Het is essentieel om een vertaalslag te maken van de klachten en stoornissen van de patiënt en/of de resultaten van het NPO naar het functioneren in het dagelijks leven. Patiënten hebben behoefte aan handvatten om in het dagelijks leven beter om te gaan met de klachten die zij ervaren. Een ergotherapeut (bij voorkeur met deskundigheid op het gebied van cognitieve revalidatie) is hierbij een belangrijke speler die op individuele basis ondersteuning en zorg op maat kan bieden.

Ondanks de ontbrekende bewijskracht voor cognitieve interventies is het de ervaring van de werkgroep dat patiënten over het algemeen aangeven veel baat te hebben bij cognitieve revalidatieprogramma's. Dit gaat

niet altijd samen met een reductie van cognitieve klachten; soms worden patiënten zich door de interventie juist bewuster van hun cognitieve problemen, hetgeen kan resulteren in een toename van gerapporteerde klachten, maar óók in een betere aanpassing aan en omgang met cognitieve problemen.

Met betrekking tot cognitieve revalidatieprogramma's zijn er vooral positieve ervaringen met compensatoire strategietrainingen. Dergelijke interventies zijn gericht op het verminderen van de negatieve gevolgen van de stoornissen en niet op het herstellen van de cognitieve functies zelf. De in de revalidatie gebruikte protocollen 'Geheugenstrategietraining', 'Omgaan met tijddruk' en 'Behandeling van executieve functiestoornissen' kunnen ook worden overwogen bij de groep patiënten met MS, evenals het Niet Rennen maar Plannen programma (Baars-Eslinga, 2013). Het is hierbij essentieel dat het programma op maat gemaakt wordt voor de patiënt met MS, zodat het aansluit bij diens specifieke wensen en leefomgeving.

Voor meer informatie over cognitieve revalidatie:

- Richtlijn neuropsychologische revalidatie (2017).
- (Neuro)psychologische behandeling, Ponds (2010). en
- (Evidence-based) protocollen zijn te verkrijgen via: www.neuropsychologischebehandeling.nl.

Onderbouwing

Achtergrond

Veel patiënten met MS ervaren cognitieve klachten al dan niet als gevolg van cognitieve functiestoornissen, zoals stoornissen in de snelheid van informatieverwerking, aandacht, visuospatiële vaardigheden, geheugen of executief functioneren. Cognitieve klachten (ervaren klachten door de patient) en cognitieve stoornissen (afwijkende prestaties op het neuropsychologisch onderzoek) kunnen leiden tot beperkingen in het dagelijks leven en een verminderde kwaliteit van leven. Er is in de klinische praktijk steeds meer aandacht voor de mogelijke aanwezigheid van cognitieve klachten en stoornissen. Er is echter veel praktijkvariatie in de screening op deze problematiek en de behandeling hiervan en er heerst onduidelijkheid over de effectiviteit van de geboden behandelingen.

Wetenschappelijk onderzoek naar de behandeling van cognitieve klachten (in de afwezigheid van cognitieve stoornissen) is niet beschikbaar. Deze module richt zich daarom op de behandeling van cognitieve *stoornissen*. In de behandeling van cognitieve stoornissen, bieden medicamenteuze behandelingen geen uitkomst. De effecten van ziekte-modulerende behandeling bij MS op de cognitieve functies zijn klein en voorzichtig positief. Echter, deze (kleine) effecten zijn niet bepalend voor de te kiezen behandelstrategie (Benedict, 2020; Kalincik, 2017). Bewezen medicamenteuze behandelingen specifiek gericht op het behandelen van cognitieve stoornissen bij MS zijn er op dit moment niet (Cotter, 2018). Dit is de reden waarom deze literatuuranalyse op niet-medicamenteuze behandelingen voor cognitieve stoornissen bij MS gericht is. Het gaat hier om behandelingen die primair gericht zijn op het verbeteren van het cognitief functioneren (zoals bijvoorbeeld het aanleren van compensatoire strategieën), vanaf hier aangeduid als cognitieve interventies[1]. De aanbevelingen van de richtlijn uit 2012 zijn grotendeels nog up to date, en daarom geïntegreerd in deze module.

[1] Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat fysieke beweging gunstige effecten heeft op de hersenen. Indirect zou dit ook de cognitie positief kunnen beïnvloeden. Deze interventies zijn niet meegenomen in deze richtlijn.

Conclusies

1. Zelf-gerapporteerd cognitief functioneren

Ze er laag GRADE	<p>Het is onduidelijk wat het effect is van cognitieve interventies op het zelf-gerapporteerd cognitief functioneren van patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Campbell, 2016; De Giglio, 2015; Mousavi, 2020; Perez-Martin, 2017; Rosti-Otajarvi, 2013, Solari, 2004)</i></p>
-------------------------------------	--

2. Zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven

Ze er laag GRADE	<p>Het is onduidelijk wat het effect is van cognitieve interventies op zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven van patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Campbell, 2016; Chiaravalloti, 2013; De Giglio, 2015; Goverover, 2018; Mattioli, 2012; Mattioli, 2015; Perez-Martin, 2017; Rosti-Otajarvi, 2013)</i></p>
-------------------------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De veertien studies onderzoeken een grote verscheidenheid aan cognitieve interventies. Er zijn zowel individuele als groepsinterventies opgenomen. Verder zijn er zowel gedragsmatige interventies (bijvoorbeeld compensatietraining, dat wil zeggen training gericht op het aanleren van compensatoire strategieën) opgenomen als interventies waarbij het doel het verbeteren van de hersenfunctie is (functietraining, dat wil zeggen training gericht op het verbeteren van één of meer cognitieve functies). Vijf interventies richtten zich op één cognitief domein, waar de negen andere interventies zich richtten op het verbeteren van meerdere cognitieve domeinen tegelijkertijd. Interventies duurden vijf tot 24 weken en sessies vonden één tot vijf keer per week plaats. De duur van de sessies van de interventies varieerde van 30 tot 75 minuten per sessie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten varieert van 40,6 tot 59,1 jaar. Vier studies includeerden uitsluitend mensen met relapsing-remitting MS.

Voor alle studies zijn de baseline scores vergeleken met de scores na afloop van de interventie (follow-up meting). De tijd tussen het beëindigen van de interventie en de follow-up meting varieert per studie (gemiddeld 14 weken, variërend van nul weken tot negen maanden). Zes studies hebben meerdere follow-up metingen, in deze gevallen is altijd de laatste follow-up meting in de analyse meegenomen.

Studiekwaliteit

Twee studies hanteerden mogelijk geen adequate randomisatiemethode en worden daarom beschouwd als quasi-RCT. De overige studies beschreven een adequaat RCT studiedesign. Zes studies hanteerden een adequate maskering van randomisatie. Bij de overige acht studies was de maskering van randomisatie inadequaat uitgevoerd of niet beschreven. Vijf studies beschreven blinding van patiënten; in de overige

negen studies waren patiënten niet geblindeerd (zes studies) of was de blindering niet beschreven in het artikel (drie studies). Twee studies hebben een *intention-to-treat* protocol gevolgd. Voor de andere studies is onduidelijk hoe is omgegaan met uitval van participanten en volgens welk protocol de analyses zijn uitgevoerd.

Per uitkomstmaat staat de studiekwaliteit van de geïncludeerde studies nader beschreven.

Tabel 1 Kenmerken studies en studiepopulaties

Studie	Gemiddelde leeftijd % vrouw Tijd sinds diagnose	% type MS;	Objectieve stoornis*	Interventie Aantal participanten (N), type interventie, getarget cognitief domein, karakteristieken (duur en frequentie van sessies, aantal sessies per week)	Controle Aantal participanten (N), beschrijving van controle conditie
Amato, 2014 (quasi-RCT) <i>Geen data gerapporteerd</i>	Leeftijd: 40,9j (11,5) Vrouw: 78,4% Diagn: 13,0j (8,7)	100% RR_MS	≥1.5 SD onder norm op twee of meer aandachtstaken (Rao's Brief Repeatable Battery)	N=55 Training m.b.v computer, 'Attention Processing Training' Domain: aandacht Session: 60 minuten Frequentie: 2/wk Weken: 12	N=33 Aspecifieke training
Campbell, 2016	Leeftijd: 47,37j (8,23) Vrouw: 71,7% Diagn: 11,61j (8,2)	71% RR-MS 29% SP-MS	Score <5e percentiel gecorrigeerd voor leeftijd/geslacht/educatie op één of meer tests van de 'Brief International Cognitive Assessment for MS' (BICAMS)	N=17 RehaCom, thuis Domein: multidomein Session: 45 minuten Frequentie: 3/wk Weken: 6	N=18 Natuur films, DVDs

Chiaravalotti, 2013	I: Leeftijd: 48,13j (10,17) Vrouw: 76% Diagn: 170,87m (120,51) C: Leeftijd: 49,32j (8,47) Vrouw: 76% Diagn: 173,37m (103,44)	I: 73% RR- MS 2% PP- MS 13% SP- MS 2% PR- MS 9% unknown	Inprentings stoonis, ≥ 1.5 SD lager dan het gemiddelde van de controle groep op de 'Open Trial Selective Reminding Test'*	N=45 Modified Story Memory Technique Domein: memory Session: 45-60 minuten Frequentie: 2/wk Weken: 5	N=41 Placebo controle; groepstherapie voor training in specifiek taken
Chiaravalloti, 2020	I: Leeftijd: 55,2j (9,13) Vrouw: 73% Diagn: 204,07m (143,16) C: Leeftijd: 53,31j (10,74) Vrouw: 54% Diagn: 191,08m (84,90)	I: 20% PP- MS 67% SP- MS 7% PR- MS C: 54% PP- MS 46% SP- MS 0% PR- MS	Inprentings stoornis en geheugenstoornis (≥ 1.5 SD lager dan norm op de 'Open Trial Selective Reminding Test')	N=15 Sessie met trainer; aangepaste Story Memory Technique Domein: geheugen Session: 45-60 minuten Frequentie: 2/wk Weken: 5	N=13 Placebo groups; sess voor training in aspecifieke taken
De Giglio, 2015	I: Leeftijd: 44,64j Vrouw: 78% Diagn: 13,28j (8,28) C: Leeftijd: 42,99j Vrouw: 71% Diagn: 11,4j (7,45)	100% RR-MS	Score onder afkapwaarde op minimaal één van de drie tests: Stroop Test (ST): equivalent score < 3 , (Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) 3- s presentation rate, and Symbol Digit Modalities Test (SDMT): score $< 5^{\text{th}}$ percentiel van normscore	N=18 Dr. Kawashima's Brain Training: videospel, thuis Domein: aandacht, werkgeheugen, verwerkingsnelheid Sessie: 30 minuten Frequentie: 5/wk Weken: 8	N=17 Wachtlijst

Gich, 2015	I: Leeftijd: 45,5j (9,6) Vrouw: 73% Diagn: 9,8j (6,2) C: Leeftijd: 44,0j (8,3) Vrouw: 62% Diagn: 10,7j (6,8)	I: 96% RR- MS, 5% SP- MS C: 81% RR- MS, 19% SP-MS	Milde cognitive stoornis: score 1.5 SD lager dan norm score op een neuropsychologisch testonderzoek (BRB-NT + aanvullende tests)	N=22 Computer programma MS-LINE!: pen-en- papier oefeningen en computeroefeningen + korte dagelijkse cognitieve oefening thuis met familielid Domein: multidomein Sessie: 75 minuten Frequentie: 2/wk Weken: 24 (6 maanden)	N=21 Geen interventie
Goverover, 2018	I: Leeftijd: 50,15j (9,12) Vrouw: 70% Diagn: 11,1j (6,5) C: Leeftijd: 48,50j (8,8) Vrouw: 80% Diagn: 11,4j (7,1)	I: 63% RR- MS 11% SP- MS 26% PP- MS C: 75% RR- MS 13% SP- MS 13% PP- MS	Geheugenstoornis, gemeten op de 'selective memory test (SRT)'; score ≥0.5 SD onder het gemiddelde van de gezonde controles	N=19 Individuele sessie; 'self-GEN treatment' Domein: geheugen Sessie: 60 minuten Frequentie: 2/wk Weken: 3	N=16 Sessies, maar zonder actieve ingrediënten
Grasso, 2017	I: Leeftijd: 59,55j (7,2) Vrouw: 65% Diagn: 21,64j (9,4) C: Leeftijd: 58,67j (10,3) Vrouw: 65% Diagn: 21,9j (6,9)	47% RR- MS 9% PP- MS 44% SP- MS	MMSE ≤24	N=17 'Attention Processing Training' + fysiotherapie, gesuperviseerd Domein: multidomein Sessie: 60 minuten Frequentie: 3/wk Weken: 12	N=17 Niet-specifieke gecomputeriseerde activiteiten en fysiotherapie

<p>Mattioli, 2012 (quasi-RCT)</p> <p>= Mattioli 2010 follow-up + 3 extra subjects</p>	<p>I: Leeftijd: 45,46j (10,48)</p> <p>Vrouw: NR</p> <p>Diagn: 16,69j (7,76)</p> <p>C: Leeftijd: 46,90j (10,24)</p> <p>Vrouw: NR</p> <p>Diagn: 20,00j(8,91)</p>	<p>100% RR-MS</p>	<p>Z score < -1.5 op de PASAT (200 of 300 interval) en T score <35 voor de WCST op één van de tests: total aantal fouten (WCST te), aantal foute perseveraties(WCST pe) en aantal respons perseveraties (WCST pr)</p>	<p>N=13</p> <p>Rehacom; gecomputeriseerd</p> <p>Domein: aandacht, verwerkingssnelheid en geheugen</p> <p>Sessie: 60 minuten</p> <p>Frequentie: 3/wk</p> <p>Weken: 12</p>	<p>N=11</p> <p>Geen revalidatie</p>
<p>Mattioli, 2015</p>	<p>Median, (IQR)</p> <p>I: 45y (38-50)</p> <p>Vrouw: 59%</p> <p>Diagn: 23,5m (12-120)</p> <p>C: 43j (34-53)</p> <p>Vrouw: 58%</p> <p>Diagn: 36m (12-96)</p>	<p>100% RR-MS</p>	<p>Stoornis (leeftijd corrected z-score ≤ 1.5 SD onder normscore) op één of meer tests van de Rao's Brief Repeatable Battery</p>	<p>N=22</p> <p>RehaCom, gecomputeriseerd, thuis</p> <p>Domein: aandacht, verwerkingssnelheid en geheugen</p> <p>Sessie: 60 minuten</p> <p>Frequentie: 2/wk</p> <p>Weken: 15 (4 months)</p>	<p>N=19</p> <p>Aspecifieke interventie psychologische behandeling</p>
<p>Mousavi, 2020 Npsy Rehab.</p>	<p>I: 40,55j</p> <p>Diagn: 6,20j</p> <p>C+P: 40.95j</p> <p>Diagn: 7,18j</p> <p>Vrouw overall: 58%</p>	<p>82% RR-MS</p> <p>18% SP-MS</p>	<p>Cognitieve problemen: ≥ 2 SDs onder het gemiddelde van gezonde participanten op de BRBN test</p>	<p>N=20</p> <p>Cognitieve revalidatie (compensatiestrategie, memory problems adaptation methods); sessie met trainer en huiswerk</p> <p>Domein: geheugen</p> <p>Sessie: 60 minuten</p> <p>Frequentie: 1/wk</p> <p>Weken: 8</p>	<p>N=40</p> <p>(20 placebo: ontspanningstechnieken; 20 contra standaard zorg en informatie)</p>

Perez-Martin, 2017	I: Leeftijd: 44,93j (9,89) Vrouw: 56% Diagn: 11,50j (8,05) C: Leeftijd: 40,88j (8,50) Vrouw: 77% Diagn: 9,59j (7,40)	92% RR-MS 5% PP-MS 3% SP-MS	$\geq 1,5$ SD onder het gemiddelde van de controle groep op ten minste twee cognitieve tests van het neuropsychologisch onderzoek	N=30 Gesuperviseerde gecomputeriseerde cognitieve training + pen-en-papier huiswerk Domein: multidomein Sessie: 60-75 minuten Frequentie: 1/wk Weken: 12	N=32 Passief (wachtlIJst)
Rosti-Otajarvi, 2013 = follow-up of Mäntynen, 2014	I: Leeftijd: 43,5j Vrouw: 78% Diagn: 9,2j (6,6) C: Leeftijd: 44,1j Vrouw: 78% Diagn: 10,1j(7.1)	100% RR-MS	Stoornis in aandacht en verwerkingssnelheid: Symbol Digit Modalities Test total score ≤ 50	N=60 Gecomputeriseerde aandacht en werkgeheugen training, stellen van doelen en psychoeducatie Domein: multidomein Sessie: 60 minuten Frequentie: 1/wk Weken: 13	N=42 Geen interventie
Solari, 2004	I: Leeftijd: 46.2j(9.2) Vrouw: 65% Leeftijd eerste symptomen: 31,0y (9,1) C: Leeftijd: 41,2j (10,6) Vrouw: 62% Leeftijd eerste symptomen: 27,7j (10,4)	51% RR-MS 45% PP-MS 4% SP-MS	Score <80e percentiel op tenminste twee componenten van de 'Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests' (BRB-NT)	N=40 RehaCom: gecomputeriseerd, gesuperviseerd Domein: multidomein Sessie: 45 minuten Frequentie: 2/wk Weken: 8	N=37 Non-adaptieve sham conditie

SD: standaard deviatie; j: jaren; m: maanden; diagn.: Jaren (j) of maanden (m) sinds diagnose; CCT: computerized cognitive training; ITT: *intention-to-treat* analyse; MS, multiple sclerosis; PP, primair progressief; RR, relapsing-remitting; SP, secundair progressief, PR: progressief relapsing.

***: Informatie over studies die zijn beschreven in een geïncludeerd review, is uit de originele publicatie gehaald.**

Resultaten

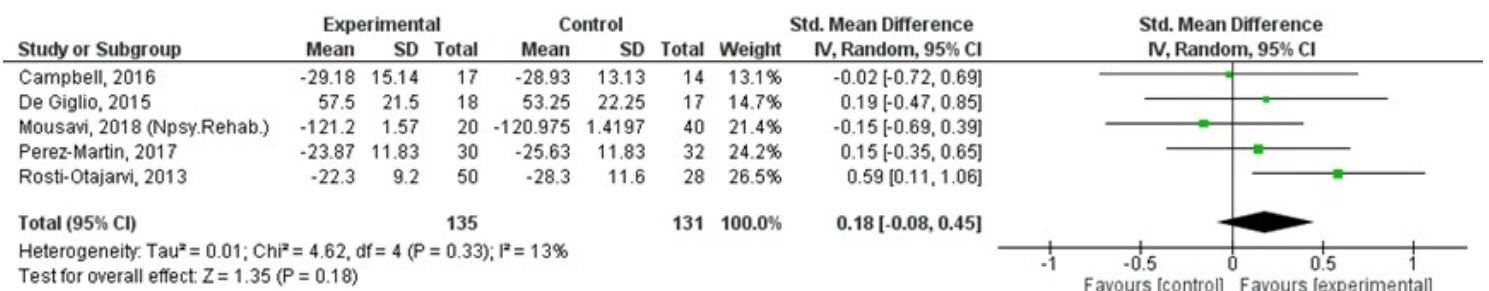
1. Zelf-gerapporteerd cognitief functioneren (cruciale uitkomstmaat)

Zes studies (Campbell, 2016; De Giglio, 2015; Mousavi, 2018; Perez-Martin, 2017; Rosti-Otajarvi, 2013; Solari, 2004) rapporteerden de uitkomsten van een vragenlijst naar zelf-gerapporteerd cognitief functioneren.

Vier studies hanteerden een adequate manier voor randomisatie. Voor 2 studies (Mousavi, 2018; Perez-Martin, 2017) was de methode en maskering voor randomisatie niet beschreven. Voor de meeste studies waren de deelnemers niet geblindeerd of was het onduidelijk of blinding plaatsvond. De studies hebben analyses niet volgens *intention-to-treat* protocol uitgevoerd en/of hebben niet beschreven hoe missing data verwerkt is in de analyses.

Twee studies (De Giglio, 2015; Solari, 2004) gebruikten de cognitieve schaal van de Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54). Een hogere score op deze lijst geeft een beter subjectief cognitief functioneren weer. Drie studies gebruikten de Multiple Sclerosis Neuropsychological (Screening) Questionnaire (MSNQ; Campbell, 2016; Perez-Martin, 2017; Rosti-Otajarvi, 2013) en één studie (Mousavi, 2020) gebruikte de Everyday Memory Questionnaire. Een hogere score op deze lijsten duidt op meer cognitieve klachten. De resultaten van deze studies zijn omgescoord in de meta-analyse, zodat een hogere score overeenkomt met een beter subjectief cognitief functioneren.

Vijf studies rapporteerden de gemiddelde score en SD. Deze resultaten zijn gepoold in een meta-analyse (Figuur 1). De SMD was 0,18 (95% BI -0,08 tot 0,45), ten gunste van de interventiegroep. Dit is geen klinisch relevant verschil.



Figuur 1 Zelf-gerapporteerd cognitief functioneren na cognitieve interventie versus controle conditie
Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; τ^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval.
Follow up periode: Campbell 2016: 12 weken na 6-weekse training; De Giglio (2015): binnen 3 dagen na 8-weekse training; Mousavi (2020): 5 weken na 8-weekse training; Perez-Martin (2017): na training van 3 maanden; Rosti-Otajarvi (2013): 9 maanden na training van 3 maanden

In één studie (Solari, 2004) werd een grotere verbetering gerapporteerd in de controlegroep (+55,9 (SE23)

ten opzichte van de interventiegroep (+42,7 (SE 20)). Dit verschil van 13,2 punten is klinisch relevant, maar niet in het voordeel van de interventie. Patiënten in de interventiegroep werden niet slechter, maar verbeterden minder sterk dan de patiënten in de controlegroep. Dit resultaat is niet in lijn met de meta-analyse waarbij de interventiegroep (hoewel niet klinisch relevant) betere scores liet zien dan de controlegroep.

2. Zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

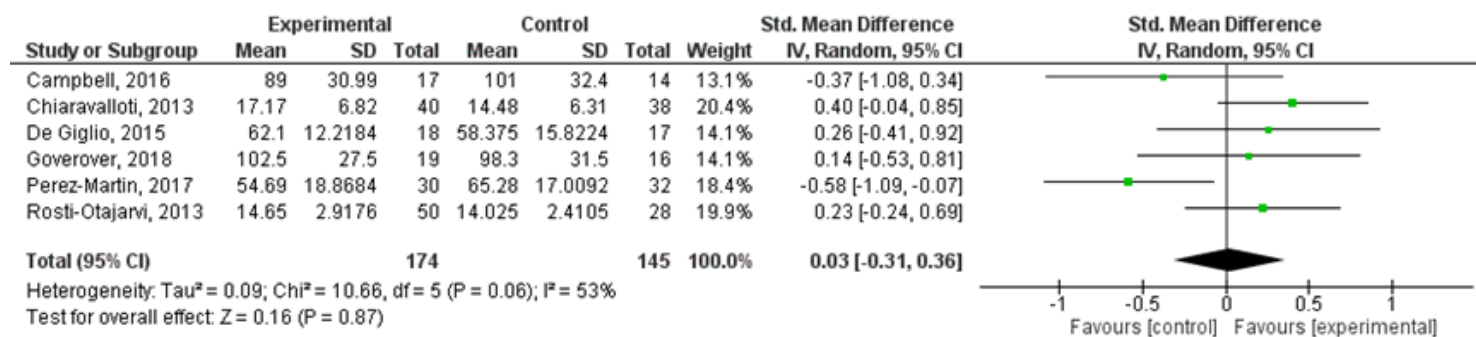
Zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven werd beschreven in acht studies (Campbell, 2016, Chiaravalloti 2013, De Giglio 2015, Goverover 2018, Mattioli 2012, Mattioli 2015, Perez-Martin 2017, Rosti-Otajarvi 2013).

Het merendeel van deze studies hanteerde adequate randomisatie procedures. Eén studie beschreef de methode van randomisatie niet duidelijk (Perez-Martin, 2017) en voor twee studies was onduidelijk of randomisatie adequaat verhuld werd (Perez-Martin, 2017; Goverover, 2018). Bij twee studies was een verschil aanwezig op baseline in scores op zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven (Campbell, 2016 en Perez-Martin, 2017). Dit is van invloed op de post-scores zoals gebruikt in de gepoolde analyse. Bij beide studies hadden de controle groepen een hogere kwaliteit van leven op de baseline meting, maar was de verschillscore in kwaliteit van leven van de interventiegroep groter. In de helft van de studies waren de deelnemers niet geblindeerd voor de behandeling. Twee studies hebben analyses volgens een *intention-to-treat* protocol uitgevoerd, vier studies deden dit niet en de resterende twee studies beschreven niet hoe analyses zijn uitgevoerd.

Vier studies (De Giglio, 2015; Mattioli, 2012; Mattioli, 2015; Perez-Martin, 2017) gebruikten de Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQL-54). Drie studies (Campbell, 2016; Chiaravalloti, 2013; Goverover, 2018) gebruikten de Functional Assessment of MS (FAMS) en één studie (Rosti-Otajarvi, 2013) gebruikte de WHO Quality Of Life assessment instrument (WHOQOL-BREF). Voor alle uitkomsten duidt een hogere score op een betere subjectieve kwaliteit van leven.

Zes studies rapporteren een gemiddelde score en SD of deze konden met Review Manager berekend worden. De resultaten zijn gepoold in een meta-analyse (Figuur 2).

De SMD was 0,03 (95% BI -0,31 tot 0,36) ten gunste van de experimentele groep. Dit is geen klinisch relevant verschil.



Figuur 2 Zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven na cognitieve interventie versus controle conditie
Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; τ^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Follow up periode: Campbell (2016): 12 weken na 6-weekse training; Chiaravalloti, (2013): 6 maanden na 5-weekse training; De Giglio (2015): binnen 3 dagen na 8-weekse training; Goverover (2018): na 3-weekse training; Perez-Martin (2017): na training van 3 maanden; Rosti-Otajarvi (2013): 9 maanden na training van 3 maanden

Twee studies (Mattioli, 2012 en Mattioli, 2015) rapporteerden de verschillen van de mediaan met bijbehorende interkwartielrange (IQR) op de MSQoL vragenlijst. Mattioli (2012) rapporteert een verschilscore als mediaan van +33 (IQR -17 tot 104) voor de interventiegroep en -13 (-22,5 tot 46) voor de controle groep. Dit is een klinisch relevant verschil, ten gunste van de interventiegroep. Mattioli (2015) rapporteert een verschilscore in mediaan van 0 (IQR -12 tot 9) voor de interventiegroep en verschilscore in mediaan van 1 (IQR -9 tot 7) voor de controle groep. Dit is geen klinisch relevant verschil. Deze laatste bevindingen zijn in lijn met de meta-analyse.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zelf-gerapporteerd cognitief functioneren begon op hoog, omdat de studies allen RCT's waren. Het niveau is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias, -1), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie, -1) en relatief lage aantallen patiënten (imprecisie, -1). Daarmee komt de bewijskracht voor '*zelf-gerapporteerd cognitief functioneren*' op zeer laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat '*zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven*' begon op hoog, omdat de studies allen RCT's waren. Het niveau is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias, -2) en relatief lage aantallen patiënten (imprecisie, -1). Daarmee komt de bewijskracht voor '*zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven*' op zeer laag.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de effecten van cognitieve interventies op subjectief cognitief functioneren en kwaliteit van leven bij patiënten met MS?

P: patiënten met MS-gerelateerde cognitieve functiestoornissen;

I: cognitieve interventie;

C: geen interventie, wachtlijst controlegroep, placebo interventie (aspecifieke interventie);

O: zelf-gerapporteerd cognitief functioneren en/of zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte zelf-gerapporteerd cognitief functioneren een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat en zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde zelf-gerapporteerd cognitief functioneren als informatie over het cognitief functioneren verzameld met zelf-rapportage vragenlijsten. De werkgroep definieerde zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven als informatie over kwaliteit van leven verzameld met zelf-rapportage vragenlijsten.

De werkgroep definieerde voor standardized mean differences (SMD) 0,5 als een klinisch (patiënt) relevant verschil. Voor overige continue uitkomstmaten werd een verschil van 0,5 SD aangehouden als grens.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases (Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com)) is op 7 november 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT's. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 59 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

1) studie design (quasi-) RCT, 2) minimaal 10 patiënten in elke studie arm, 3) studiepopulatie met een geobjectiveerde cognitieve stoornis op basis van neuropsychologisch testonderzoek, 4) zelf-gerapporteerde scores voor cognitief functioneren en/of kwaliteit van leven gerapporteerd voor aanvang en na afloop van de interventie.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 59 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden in totaal 36 studies definitief geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Er werd 1 extra studie geïdentificeerd op basis van de referentielijst. Uiteindelijk werden 14 studies definitief geïnccludeerd in deze systematische literatuuranalyse.

Resultaten

Veertien onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van de studie zijn opgenomen in Tabel 1. De resultaten van de geïnccludeerde studies op de uitkomstmaat zelf-gerapporteerd cognitief functioneren en kwaliteit van leven zijn opgenomen in de evidence tabel (Tabel 1). De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Amato, M. P., Goretti, B., Viterbo, R. G., Portaccio, E., Nicolai, C., Hakiki, B., Iaffaldano, P., & Trojano, M. (2014). Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(1), 91–98. <https://doi.org/10.1177/1352458513501571>.

Baars-Elsinga, A., Geusgens, C., van Heugten, C. M., & Visser-Meily, A. (2013). Niet rennen maar plannen, een poliklinisch cognitief behandelprogramma. *Ned Tijdschrift voor Revalidatiegeneeskunde*, (1), 29-30.

Benedict, R. H., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology*, 19(10), 860-871.

Benedict, R. H., J. DeLuca, G. Phillips, N. LaRocca, L. D. Hudson, R. Rudick, and Consortium Multiple Sclerosis Outcome Assessments. (2017). 'Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple

sclerosis', *Mult Scler*, 23: 721-33.

Campbell, J., Langdon, D., Cercignani, M., & Rashid, W. (2016). A Randomised Controlled Trial of Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Cognitive, Behavioural, and MRI Study. *Neural plasticity*, 2016, 4292585. <https://doi.org/10.1155/2016/4292585>

Cerasa A, Gioia M.C., Valentino P, Nisticò R, Chiriaco C, Pirritano D, Tomaiuolo F, Mangone G, Trotta M, Talarico T, Bilotti G, Quattrone A. (2013). Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabil Neural Repair*. 27(4):284-95. doi: 10.1177/1545968312465194.

Chiaravalloti, N. D., Moore, N. B., Nikelshpur, O. M., & DeLuca, J. (2013). An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. *Neurology*, 81(24): 2066–2072. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000437295.97946.a8>

Chiaravalloti, N. D., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2020). The efficacy of the modified Story Memory Technique in progressive MS. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(3): 354–362. <https://doi.org/10.1177/1352458519826463>

Cotter, J., N. Muhlert, A. Talwar and K. Granger (2018). "Examining the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and stimulant-based medications for cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis." *Neurosci Biobehav Rev* 86: 99-107.

De Giglio, L., De Luca, F., Prosperini, L., Borriello, G., Bianchi, V., Pantano, P., & Pozzilli, C. (2015). A low-cost cognitive rehabilitation with a commercial video game improves sustained attention and executive functions in multiple sclerosis: a pilot study. *Neurorehabilitation and neural repair*, 29(5): 453–461. <https://doi.org/10.1177/1545968314554623>

De Meo, E., Portaccio, E., Giorgio, A., Ruano, L., Goretti, B., Nicolai, C., ... & Amato, M. P. (2020). Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA neurology*.

Einlayson, M., K. Preissner, and C. Cho. (2012) 'Outcome moderators of a fatigue management program for people with multiple sclerosis', *Am J Occup Ther*, 66: 187-97.

Fuchs, T. A., S. Ziccardi, M. G. Dwyer, L. E. Charvet, A. Bartnik, R. Campbell, J. Escobar, D. Hojnacki, C. Kolb, D. Oship, J. Pol, M. T. Shaw, C. Wojcik, F. Yasin, B. Weinstock-Guttman, R. Zivadinov, and R. H. B. Benedict. (2019) 'Response heterogeneity to home-based restorative cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: An exploratory study', *Mult Scler Relat Disord*, 34: 103-11.

Fuchs, Tom A., Stefano Ziccardi, Ralph H. B. Benedict, Alexander Bartnik, Amy Kuceyeski, Leigh E. Charvet, Devon Oship, Bianca Weinstock-Guttman, Curtis Wojcik, David Hojnacki, Channa Kolb, Jose Escobar, Rebecca Campbell, Hoan Duc Tran, Niels Bergsland, Dejan Jakimovski, Robert Zivadinov, and Michael G. Dwyer. (2020b) 'Functional Connectivity and Structural Disruption in the Default-Mode Network Predicts Cognitive Rehabilitation Outcomes in Multiple Sclerosis', *Journal of Neuroimaging*, n/a.

Gich, J., Freixanet, J., García, R., Vilanova, J. C., Genís, D., Silva, Y., Montalban, X., & Ramió-Torrentà, L. (2015). A randomized, controlled, single-blind, 6-month pilot study to evaluate the efficacy of MS-Line!: a cognitive rehabilitation programme for patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(10): 1332–1343. <https://doi.org/10.1177/1352458515572405>

Goverover, Y., Chiaravalloti, N., Genova, H., & DeLuca, J. (2018). A randomized controlled trial to treat impaired learning and memory in multiple sclerosis: The self-GEN trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(8): 1096–1104. <https://doi.org/10.1177/1352458517709955>

Goverover Y, Chiaravalloti N.D., O'Brien A.R., DeLuca J. (2018). Evidenced-Based Cognitive Rehabilitation for Persons With Multiple Sclerosis: An Updated Review of the Literature From 2007 to 2016. *Arch Phys Med Rehabil*. 99(2):390-407. doi: 10.1016/j.apmr.2017.07.021.

Grasso, M. G., Broccoli, M., Casillo, P., Catani, S., Pace, L., Pompa, A., Rizzi, F., & Troisi, E. (2017). Evaluation of the Impact of Cognitive Training on Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. *European neurology*, 78(1-2): 111–117. <https://doi.org/10.1159/000478726>

van der Hiele, K., E. L. J. Hoogervorst, and H. E. Hulst. (2019) '(The invisible burden of cognitive problems in patients with multiple sclerosis)', *Ned Tijdschr Geneesk*, 163.

Kalb, R., M. Beier, R. H. Benedict, L. Charvet, K. Costello, A. Feinstein, J. Gingold, Y. Goverover, J. Halper, C. Harris, L. Kostich, L. Krupp, E. Lathi, N. LaRocca, B. Thrower, and J. DeLuca. (2018). 'Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care', *Mult Scler*, 24: 1665-80.

Kalincik, T., Manouchehrinia, A., Sobisek, L., Jokubaitis, V., Spelman, T., Horakova, D., ... & Butzkueven, H. (2017). Towards personalized therapy for multiple sclerosis: prediction of individual treatment response. *Brain*, 140(9), 2426-2443.

- Langdon, D. W., M. P. Amato, J. Boringa, B. Brochet, F. Foley, S. Fredrikson, P. Hamalainen, H. P. Hartung, L. Krupp, I. K. Penner, A. T. Reeder, and R. H. Benedict. (2012) 'Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)', *Mult Scler*, 18: 891-8.
- Lincoln NB, Bradshaw LE, Constantinescu CS, Day F, Drummond AER, Fitzsimmons D, Harris S, Montgomery AA, das Nair R, on behalf of the CRAMMS Trial Collaborative Group. (2020). Cognitive rehabilitation for attention and memory in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial (CRAMMS). *Clinical Rehabilitation*. Vol 34(2): 229-241. <https://doi.org/10.1177/0269215519890378>
- Maitra, K., C. Hall, T. Kalish, M. Anderson, E. Dugan, J. Rehak, V. Rodriguez, J. Tamas, and D. Zeitlin. (2010) 'Five-year retrospective study of inpatient occupational therapy outcomes for patients with multiple sclerosis', *Am J Occup Ther*, 64: 689-94.
- Mattioli, F., Stampatori, C., Scarpazza, C., Parrinello, G., & Capra, R. (2012). Persistence of the effects of attention and executive functions intensive rehabilitation in relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 1(4): 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.06.004>
- Mattioli, F., Stampatori, C., Bellomi, F., Danni, M., Compagnucci, L., Uccelli, A., Pardini, M., Santuccio, G., Fregonese, G., Pattini, M., Allegri, B., Clerici, R., Lattuada, A., Montomoli, C., Corso, B., & Capra, R. (2015). A RCT Comparing Specific Intensive Cognitive Training to A specific Psychological Intervention in RRMS: The SMICT Study. *Frontiers in neurology*, 5: 278. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00278>
- Mendoza, R. J., and D. J. Pittenger. (2003) 'Mental health services for patients with multiple sclerosis residing in long-term skilled nursing facilities: problems and recommendations', *Adm Policy Ment Health*, 31: 171-80.
- Mousavi S, Zare H, Etemadifar M. Evaluating the effectiveness of cognitive rehabilitation on everyday memory in multiple sclerosis patients (2020) *Neuropsychol Rehabil*. 30(6):1013-1023. doi:10.1080/09602011.2018.1536608 (Epub 2018)
- Pérez-Martín, M. Y., González-Platas, M., Eguía-Del Río, P., Croissier-Elías, C., & Jiménez Sosa, A. (2017). Efficacy of a short cognitive training program in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13: 245–252. <https://doi.org/10.2147/NDT.S124448>
- Prouskas, S.E., Steenwijk M.D., Gehring K. , Huiskamp, M., de Jong, B.A., Geurts, J.J.G., Sitskoorn, M.M., Schoonheim, M.M., Hulst, H.E. (2019) 'Different network functional connectivity characteristics of responders and non-responders to attention training in MS', *IMSCOGS 2019*, platform presentation.
- Rosti-Otajärvi, E., Mäntynen, A., Koivisto, K., Huhtala, H., & Hämäläinen, P. (2013). Neuropsychological rehabilitation has beneficial effects on perceived cognitive deficits in multiple sclerosis during nine-month follow-up. *Journal of the neurological sciences*, 334(1-2): 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.08.017>
- Van Schependom J , D'hooghe M.B , De Schepper M, Cleynhens K, D'hooge M, Haelewyck M, De Keyser J, Nagels G. (2014). Relative contribution of cognitive and physical disability components to quality of life in MS. *J Neurol Sci*. 15;336(1-2):116-21. doi: 10.1016/j.jns.2013.10.020.
- Shevil, E., and M. Finlayson. 2010. 'Pilot study of a cognitive intervention program for persons with multiple sclerosis', *Health Educ Res*, 25: 41-53.
- Solari, A., Motta, A., Mendozzi, L., Pucci, E., Forni, M., Mancardi, G., Pozzilli, C., & CRIMS Trial (2004). Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *Journal of the neurological sciences*, 222(1-2): 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.04.027>

Medicamenteuze behandeling van cognitieve stoornissen bij multipale sclerose

Uitgangsvraag

Medicamenteuze behandeling van cognitieve stoornissen bij mensen met MS.

Aanbeveling

Medicatie voor cognitieve stoornissen bij mensen met MS wordt niet aanbevolen. Niet-medicamenteuze interventies, gericht op het leren omgaan met de cognitieve stoornissen, verdienen de voorkeur. 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.

Overwegingen

Uit het 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 klein en verschillende studies werken met medicatie, die niet in de handel is. Zo is donepezil in Nederland niet verkrijgbaar en 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 (Krupp 2011). De studieresultaten zijn negatief en bevestigen de eerdere studies van Christodoulou en Greene niet. Cognitieve stoornissen zijn meestal geen aanleiding om medicatie voor te schrijven en niet-medicamenteuze interventies, gericht op het leren omgaan met de cognitieve stoornissen verdienen de voorkeur.

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. Voorzichtigheid is geboden omdat de oorzaak van cognitieve stoornissen niet te vergelijken zijn met cognitieve stoornissen bij bijvoorbeeld dementie. Gezien het feit dat MS een aandoening is van het centrale zenuwstelsel, is het aannemelijk dat MS-patiënten met cognitieve stoornissen vaak gevoeliger zijn voor bijwerkingen. Wanneer een psychologische, gedragsmatige aanpak niet effectief blijkt en het probleemgedrag niet op andere wijzen kan worden ingeperkt, kan men in uiterste gevallen naar psychofarmaca uitwijken. Er dient rekening gehouden te worden met het feit dat andere medicatie van invloed kan zijn op de cognitieve prestaties van MS-patiënten, hetgeen in overleg met de hoofdbehandelaar tot een ander beleid kan leiden.

Onderbouwing

Achtergrond

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.

Conclusies

Niveau 3	<p>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.</p> <p>B Christodoulou 2006 C Greene 2000</p>
Niveau 3	<p>Voor rivastigmine werd na 12 weken geen effect gevonden voor geheugen-prestaties gemeten met de "Wechsler Memory Scale".</p> <p>B Shaygannejad 2008</p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat modafinil en methylfenidaat een gunstig effect hebben op de aandacht gemeten met de respectievelijk de "D2 concentratie test" en de "Paced auditory serial addition test".</p> <p>C Lange 2009, Harel 2009</p>
Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat pemoline en amantadine niet meer effect lijken te hebben dan placeboeffect op aandacht, verbaal geheugen en psychomotorische snelheid bij vermoeidheidsklachten gemeten met de "Digit symbol modalities test".</p> <p>A2 Geisler 1996</p>
Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat amfetamine in een dosering van 30 mg per dag een effect heeft op leren en uitgestelde reproductie gemeten met de California Verbal Learning Test, second edition (CVLT2), en de Brief Visual Memory Test-Revised (BVMTR), maar bevestigend onderzoek is nodig om het effect vast te stellen.</p> <p>A2 Morrow 2009</p>

Samenvatting literatuur

Acetylcholinesteraseremmers

Twee artikelen beschrijven trials met donepezil, een acetylcholinesteraseremmer. Green et al (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 per dag vergeleken met placebo in een groep mensen met MS (n=69) met een MMSE-score ≥ 26 (Christodoulou 2006). Er werd een verbetering in verbaal geheugen gevonden, maar geen effect op andere cognitieve domeinen.

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

Psychostimulantia

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) 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 naar het effect van pemoline en amantadine op vermoeidheid werd in een subset (n=45) 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 het voordeel van de amantadinegroep.

In een andere trial (Morrow 2009) werd de veiligheid en effectiviteit van amfetamine onderzocht op cognitief dysfunctioneren (n=151 met geobjectiverde cognitieve stoornissen). De 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 uitkomstmaten: de Subject Global Assessment of Change en Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Vijf patiënten trokken zich vanwege bijwerkingen terug uit de studie (1 in de placebogroep). Omdat de positieve resultaten zich voordeden op secundaire uitkomstmaten, is de conclusie dat de studie herhaald moet worden alvorens amfetamine aanbevolen kan worden.

Zoeken en selecteren

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 worden besproken, en 2 artikelen die onderzoeken beschrijven waarin geen medicamenteuze interventie wordt getest.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 30-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Brenk A, Laun K, Haase CG. (2008). Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. Eur Neurol, 60 (6), 304-309.
- Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. (2005). Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. Mult Scler, 11 (1), 58-68.
- Chiaravalloti N, DeLuca J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol, 7, 1139-51.
- Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE, Krupp LB, et al. (2006). Effects of donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis. J Neurol Sci, 245 (1), 127-136.
- Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA, Krupp LB et al. (2008). Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option?. CNS Drugs, 22 (2), 87-97.
- Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF et al. (2005). Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. Arch Phys Med Rehabil, 86, 1681-92.
- Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, et al. (2000). Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. Arch Phys Med Rehabil, 81, 1596-615.
- Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB, et al. (1996). The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. Arch Neurol, 53 (2), 185-188.
- Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. (2008). Self-generation to improve learning and memory of functional activities in persons with multiple sclerosis: meal preparation and managing finances. Arch Phys Med Rehabil., 89 (8), 1514-1521.
- Greene YM, Tariot PN, Wishart H, Cox C, Holt CJ, Schwid S, et al. (2000). A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. J Clin Psychopharmacol, 20 (3), 350-356.
- Harel Y, Appleboim N, Lavie M, Achiron A et al. (2009). Single dose of methylphenidate improves cognitive performance in multiple sclerosis patients with impaired attention process. J Neurol Sci, 276 (1), 38-40.
- Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK, Hoffmann E, Schwarze B, Schwendemann G, et al. (2007). Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. Restor Neurol Neurosci, 25 (1), 33-43.
- Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Pai LY, Muenz LR, et al. (2011). Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. Neurology, 26 (17), 1500-7.
- Lange R, Volkmer M, Heesen C, Liepert J et al. (2009). Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. J Neurol, 256 (4), 645-650.
- Morrow SA, Kaushik T, Zarevics P, Erlanger D, Bear MF, Munschauer FE, et al. (2009). The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: results of a randomized controlled trial. J Neurol, 256 (7), 1095-1102.
- O'Brien A, Chiaravalloti N, Goverover Y, DeLuca J. (2008). Evidence-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. Arch Phys Med Rehabil, 89, 761-9.
- Ponds R, van Heugten, Fasotti L and Wekking E. (2010). Neuropsychologische behandeling. Amsterdam: Boom, 1, 1-.
- Verenso (2008). Richtlijn Probleemgedrag met herziene medicatieparagraaf . x, 1, x-.
- Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zanjani HA, Zakizade N. (2008). Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci, 35 (4), 476-481.
- Solari A, Motta A, Mendozzi L, Pucci E, Forni M, Mancardi G, et al. (2004). Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. J Neurol Sci, 222 (1), 99-104.
- Tesar N, Bandion K, Baumhackl U. (2005). Efficacy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis -- a randomised controlled trial. Wien Klin Wochenschr, 117 (21), 747-754.
- Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stocklin M, Gschwind L, Opwis K, et al. (2009). Working memory training in patients with multiple sclerosis - comparison of two different training schedules. Restor Neurol Neurosci, 27 (3), 225-235.

Loopproblemen bij MS

Uitgangsvraag

Met welke behandeling(en) kunnen loopproblemen van patiënten met MS verminderd worden?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Reguliere trainingsprogramma's als interventie om loopproblemen te verminderen kunnen veilig worden voorgeschreven na informatieverstrekking en instructie.

Informeer de patiënt over de mogelijkheid van tijdelijke verergering van al bestaande klachten en hoe hier mee om te gaan.

Informeer de patiënt dat verminderde spierkracht of het verminderd (bewegings)gevoel kan gevolgen hebben voor de stabiliteit en daarmee voor de veiligheid waarmee getraind kan worden.

Promoot continuering van gezond beweeggedrag na afronden van de revalidatie. Zie hiervoor de module [Leefstijl - Beweging](#).

Aanbeveling 2

- Overweeg **loopvaardigheidsproblemen** te behandelen met progressieve krachttraining en/of gecombineerde bewegingsinterventies.
- Overweeg **loopsnelheid** te verbeteren met krachttraining of whole body vibration.
- Overweeg **verminderd functioneel inspanningsvermogen** te verbeteren met ergometertraining en Pilates.
- Overweeg **balans** te verbeteren met balanstraining, krachttraining, hippotherapie of Pilates.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Veel MS-patiënten ondervinden loopproblemen, wat een grote impact op het dagelijks leven met zich meebrengt. Er bestaan verschillende interventies om de loopproblemen van patiënten te verminderen. Het is echter nog onbekend wat de beste methode is om loopproblemen bij MS-patiënten te verminderen. Er is een literatuuronderzoek verricht naar de effectiviteit van verschillende trainingsprogramma's op de loopvaardigheid van patiënten met MS. De resultaten zijn ingedeeld naar effecten van interventies op de loopcapaciteit (loopvaardigheid, loopsnelheid, inspanningsvermogen, balans, vallen), de loopprestatie (stappenteller, vragenlijsten), participatie en adverse events.

Op basis van de geselecteerde literatuur blijft het onduidelijk welk trainingsprogramma effectief is wat betreft de vermindering van loopproblemen van MS-patiënten. Er zijn veel (gerandomiseerde) studies gedaan naar verschillende soorten interventies op met name de loopcapaciteit, maar de bewijskracht van deze studies is laag. Dit komt voornamelijk doordat deze studies een gering aantal patiënten includeren (waardoor het goed

mogelijk is dat nieuwe grotere studies de huidige conclusies doen veranderen), en de studies niet geblindeerd zijn. Daarnaast leverde de search geen studies op waar de interventies zich richtten op loopprestatie of participatie. Er liggen hier kennislacunes.

Desondanks zijn er wel aanbevelingen te formuleren, waarbij de bevindingen het echter niet mogelijk maken uitspraken te doen over superioriteit van de ene interventie ten opzichte van de andere.

De werkgroep heeft de resultaten van de huidige literatuur gecombineerd met de klinische expertise en geplaatst in de context van de trainingsleer. Interventies om het lopen te verbeteren zijn gericht op het optimaliseren van de fysieke conditie. De componenten van een goede conditie kunnen in twee groepen worden ingedeeld, 'voor de gezondheid relevant' en 'voor de uitvoering van activiteiten (vaardigheid) relevant'. De voor de gezondheid relevante componenten zijn die waardoor het lichaam in het leven van alledag goed kan functioneren. De componenten van een voor de gezondheid relevante conditie zijn: cardiovasculaire conditie, lichaamssamenstelling, lenigheid, spierkracht en spieruithoudingsvermogen. Vaardigheidstrainingen steken in op snelheid van bewegen, (snel)kracht, reactietijd, behendigheid/coördinatie en balans. Het zal duidelijk zijn dat een voor de gezondheid relevante conditie voor iedereen belangrijk is. Dit geldt ook voor mensen die problemen met de gezondheid hebben. Vaak wordt het trainingsprogramma wel speciaal afgestemd.

Sommige in de literatuur beschreven trainingsprogramma's steken in op het verbeteren van specifieke vaardigheidscomponenten, zoals kracht of balans. Andere programma's op een combinatie van voor de gezondheid relevante componenten met een of meerdere vaardigheidscomponenten. In het geval van gecombineerde programma's zal er altijd onduidelijkheid blijven over wat nu de werkzame component is en of de som meer is dan de afzonderlijke delen. Daarnaast is het zo dat de werkgroep van mening is dat verbetering in zowel gezondheid als vaardigheid op meerdere manieren getraind kan worden. En daarbij is het zo dat sommige interventies op een bepaald moment in de tijd populairder zijn dan anderen. Voorbeelden daarvan zijn de onderzochte interventies 'whole body vibration', hippotherapie en pilates. Naar mening van de werkgroep moet dit soort interventies gezien worden als opties uit een groot palet aan mogelijkheden.

De werkgroep komt dan tot de volgende interpretatie:

- **Pilates** kan leiden tot verbeteringen van functioneel inspanningsvermogen en balans. De werkgroep merkt op dat Pilates in feite ook een gecombineerde bewegingsinterventie is.
- **Progressieve krachttraining** kan leiden tot verbeteringen van loopvaardigheid, loopsnelheid en balans. Hoewel er ook verbeteringen gerapporteerd worden van functioneel inspanningsvermogen zijn deze effecten beperkt en te begrijpen, omdat progressieve krachttraining niet gericht is op het vergroten van het duurvermogen.
- **Balanstraining** kan leiden tot verbeteringen van balans. De gerapporteerde beperkte effecten op loopvaardigheid suggereren dat deze training beperkte generalisatie naar loopvaardigheid heeft.
- **Whole body vibration** kan leiden tot verbeteringen van loopsnelheid. De werkgroep merkt op dat deze training vaak ook een isometrische krachtcomponent heeft die een deel van het effect zou kunnen verklaren.

- Hoewel **bewegingsvisualisatie** volgens één RCT kan leiden tot verbeteringen van loopvaardigheid, loopsnelheid en functioneel inspanningsvermogen, is er te weinig ervaring en is de wetenschappelijke basis te smal om deze interventie geïsoleerd aan te bevelen.
- **Hippotherapie** kan leiden tot verbeteringen van balans.
- **Ergometertraining** kan leiden tot verbetering van functioneel inspanningsvermogen. Dit is in lijn met fysiologische effecten van deze training.
- **Gecombineerde bewegingsinterventies** kunnen leiden tot verbeteringen van loopvaardigheid en op zijn best beperkte verbetering van balans. De interpretatie wordt beperkt doordat het effect van de individuele componenten niet van elkaar onderscheiden kan worden.
- Het is onduidelijk of de toepassing van **conventionele loopbandtraining** of training volgens **oosterse filosofie** leidt tot vermindering van de loopproblemen ten opzichte van de controlebehandeling die bestond uit standaardzorg

Samenvattend leidt dit tot de volgende adviezen voor de diverse uitkomsten:

- **Loopvaardigheid** kan verbeterd worden door progressieve krachttraining en/of gecombineerde bewegingsinterventies. Het effect van balanstraining is minder duidelijk.
- **Loopsnelheid** kan verbeterd worden door krachttraining en whole body vibration. Het effect van gecombineerde bewegingsinterventies is minder duidelijk.
- **Functioneel inspanningsvermogen** kan verbeterd worden door Pilates en ergometertraining. Het effect van krachttraining, balanstraining, whole body vibration en gecombineerde bewegingsinterventies is minder duidelijk.
- **Balans** kan verbeterd worden door Pilates, krachttraining, balanstraining en hippotherapie. Het effect van gecombineerde bewegingsinterventies is minder duidelijk.

Tijdens de trainingen dient wel rekening te worden gehouden met een risico op een adverse event. Beschreven adverse events zijn bijvoorbeeld vermoeidheden tijdelijk verergeren van al bestaande klachten zoals spierkrachtsafname of toename van gevoelsstoornissen. Verminderde spierkracht en verminderd gevoel kunnen gevolgen hebben voor de stabiliteit en daarmee voor de veiligheid tijdens of (kort) na de training. Er zijn geen studies die verergering van MS toeschrijven aan een trainingsinterventie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Kunnen lopen, of dat nu binnenshuis of buitenshuis is, bepaalt in hoge mate iemands mogelijkheden en onafhankelijkheid in het deelnemen aan het sociaal maatschappelijk leven. Kunnen lopen maakt het ook makkelijker je conditie te onderhouden. Zo lang mogelijk, zo zelfstandig en fit mogelijk blijven zijn dan ook vaak doelen die gesteld worden bij interventies voor het verminderen van loopproblemen.

De ervaring van de werkgroep is dat het patiënten met MS vaak wel lukt om binnen behandelprogramma's te trainen, maar dat het komen tot een gedragsverandering waarbij gezond beweeggedrag vast onderdeel van het dagelijks leven wordt na behandeling lastiger is. Net als bij gezonde mensen zijn er barrières en facilitators om te (blijven) bewegen en deze zijn per individu verschillend. Kosten, toegankelijkheid, aanbod

van trainingsfaciliteiten en reistijd tot activiteit kunnen bijvoorbeeld barrières opwerpen. Mogelijkheid tot (aangepast) trainen op eigen niveau, lotgenotencontact, goede begeleiding en kunnen kiezen voor iets dat je echt leuk vindt kunnen faciliterend werken.

Alle reden om goed in kaart te brengen wat de hulpvraag van de patiënt is en wat de doelen, de barrières en facilitators zijn bij het kiezen van een trainingsvorm, om vervolgens te kiezen voor een gepersonaliseerd programma.

Kosten (middelenbeslag)

De werkgroep is van mening dat bij een positief effect de kosten verantwoord kunnen worden in termen van beter functioneren van de patiënt met MS, betere gezondheid van de patiënt en lagere kosten voor de maatschappij. Denk hierbij aan arbeidsparticipatie, zelfverzorging, en verzorging van de omgeving (huis en familie).

De kosten voor de interventies zijn relatief laag en kunnen naar mening van de werkgroep verantwoord worden wanneer de patiënt positieve effecten van de interventie ervaart in termen van meer kunnen doen in het dagelijks leven en een betere kwaliteit van leven ervaren.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Bij de werkgroep zijn geen kwalitatieve of kwantitatieve trials naar de aanvaardbaarheid, haalbaarheid of implementatie van het inzetten van trainingsprogramma's voor het verminderen van loopproblemen bekend. De ervaring van de werkgroep is dat patiënten de trainingsprogramma's in de praktijk goed verdragen en dat het voor bijna iedereen toegankelijk is.

Verminderen van loopproblemen door middel van trainingsinterventies wordt veelal gedaan door een fysiotherapeut. De voorwaardelijkheden, zoals bijvoorbeeld ruimte en apparatuur, voor het geven van dit soort interventies zijn niet specifiek voor MS en vormen dan ook zelden een probleem. Kennis mogelijk wel, echter steeds meer paramedici sluiten zich aan bij MS-zorgnetwerken of volgen scholing op het MS-jaarsymposium. Voor niet reguliere interventies, zoals whole body vibration en hippotherapie, of voor (sportief) bewegen ligt dit anders. De werkgroep is van mening dat de effecten van de niet reguliere interventies ook op andere manieren zijn te behalen en dat praktijken dus niet over de benodigde middelen hoeven te beschikken.

De fysiotherapeut lijkt vanuit zijn contact met patiënten een belangrijke schakel te kunnen zijn in het promoten van gezond beweeggedrag. Dit start met de behandeling die voortkomt uit een behandelvraag van de patiënt. Onderdeel van het beantwoorden van de hulpvraag zou moeten zijn dat er aandacht wordt besteed aan het bewegen na de behandeling. Vaak lukt het patiënten wel om een trainingsprogramma in het kader van een behandeling vol te houden, maar zakt (sportief) beweeggedrag daarna weg. Indien mogelijk zou aangemoedigd moeten worden dat patiënten met MS zelfstandig verder gaan met een manier van (sportief) bewegen. Dit kan van alles zijn, van (deels) begeleid en aangepast (sportief) bewegen tot geheel zelfstandig sporten. Zie hiervoor ook de module Leefstijl - Beweging.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Aanbeveling 1

De werkgroep is van mening dat beschreven behandelingen voor het verminderen van loopproblemen bij MS-patiënten veilig voorgeschreven kunnen worden. Er zijn geen studies die verergering van MS toeschrijven aan een trainingsinterventie. Tijdens de trainingen dient wel rekening te worden gehouden met een risico op een adverse event, waaronder bijvoorbeeld vermoeidheid of rugpijn. Tijdelijk verergeren van al bestaande klachten, zoals spierkrachtsafname of toename van gevoelsstoornissen, kunnen gevolgen hebben voor de stabiliteit en daarmee voor de veiligheid tijdens of (kort) na de training.

Naast de specifieke effecten van beweeginterventies op loopproblemen is er waarschijnlijk, net als bij gezonden, algemene gezondheidswinst voor MS-patiënten door het handhaven van een actieve leefstijl. Daarom en om de specifieke effecten behaald tijdens een beweeginterventie te behouden, adviseert de werkgroep om beweeggedrag bij patiënten met MS te promoten en indien nodig te ondersteunen.

Aanbeveling 2

De uit het literatuuronderzoek gekomen lage evidentie volgens de GRADE systematiek is grotendeels toe te schrijven aan methodologische issues zoals kleine onderzoeksgroepen (imprecisie) en het ontbreken van blinding (risk of bias). De werkgroep acht het goed mogelijk dat nieuwe grotere studies de huidige conclusies naar een hoger GRADE niveau tillen. De bevindingen van het literatuuronderzoek laten het niet toe uitspraken te doen over superioriteit van de ene interventie ten opzichte van de andere om loopproblemen te verminderen. De toegankelijkheid van interventies waar mogelijk klinisch relevante effecten worden gevonden, zoals krachttraining is goed. Fysiotherapiepraktijken zijn qua materiaal over het algemeen goed uitgerust. Voor wat betreft kennis van centrale neurologie en MS in het bijzonder is dit niet altijd het geval. Overweeg dan samen te werken met gespecialiseerde MS-centra of MS-netwerken.

Onderbouwing

Achtergrond

Loopproblemen worden veel gezien bij patiënten met MS en hebben grote impact op activiteiten en participatie. Het is bekend dat loopcapaciteit (wat een persoon kan doen in een gecontroleerde omgeving), loopprestatie (wat een persoon eigenlijk doet in zijn eigen omgeving) en participatie verminderd zijn bij patiënten met MS. Interventies ter vermindering van loopproblemen voor patiënten met MS zijn meestal primair gericht op de loopcapaciteit en hebben vaak tot doel om gelijktijdige verbeteringen in de loopprestatie en participatie te bereiken. Beter inzicht in de relatie tussen de effecten van deze interventies op deze verschillende componenten stelt professionals in staat om de participatie in het dagelijks leven van patiënten met MS te optimaliseren.

De medicamenteuze behandeling van loopproblemen maakt geen onderdeel uit van deze richtlijn. Voor dit onderwerp is een subsidieaanvraag ingediend door de NVN.

Conclusies

Conventionele loopbandtraining

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of de balans van patiënten met MS verbetert als gevolg van conventionele loopbandtraining.</p> <p><i>Bronnen: (Gervasoni, 2014)</i></p>
- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaten loopvaardigheid, loopsnelheid, functionele inspanningsvermogen en vallen werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.</p>

2-4. Prestatie, participatie en adverse events (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie, participatie of adverse events werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.</p>
--------------------	---

Pilates

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS verbetert als gevolg van een pilatesinterventie.</p> <p><i>Bronnen: (Duff, 2018)</i></p>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of de balans van patiënten met MS verbetert als gevolg van een pilatesinterventie.</p> <p><i>Bronnen: (Duff, 2018)</i></p>
----------------------------	--

- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaten loopvaardigheid, loopsnelheid en vallen werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.</p>
--------------------	---

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie en participatie werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.</p>
--------------------	---

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	<p>In verband met het ontbreken van events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van pilates op het aantal adverse events.</p> <p><i>Bronnen: (Duff, 2018)</i></p>
--------------------	---

Krachttraining

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaten)

<p>Laag GRADE</p>	<p>Krachttraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op de loopvaardigheid van patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Callesen, 2019; Kjolhede, 2015)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Krachttraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op de loopsnelheid van patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Callesen, 2019; Kjolhede, 2015)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Krachttraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Callesen, 2019; Kjolhede, 2015)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Mogelijk verbetert de balans van patiënten met MS door middel van krachttraining.</p> <p><i>Bronnen: (Callesen, 2019; Kjolhede, 2015)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaat vallen werd gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.</p>

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

<p>- GRADE</p>	<p>Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie en participatie werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.</p>
---------------------------	---

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaten)

<p>- GRADE</p>	<p>In verband met een zeer laag aantal events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van krachttraining op het aantal adverse events.</p> <p><i>Bronnen: (Callesen, 2019)</i></p>
---------------------------	---

Balanstraining

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

<p>Laag GRADE</p>	<p>Balanstraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op de loopvaardigheid van patiënten met MS</p> <p><i>Bronnen: (Arntzen, 2019; Callesen, 2019; Carling, 2017; Nilsagard, 2013)</i></p>
------------------------------	---

Laag GRADE	<p>Balanstraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op de loopsnelheid van patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Arntzen, 2019; Callesen, 2019; Carling, 2017, Nilsagard, 2013; Prosperini, 2013; Robinson, 2015; Tramontano, 2018)</i></p>
Laag GRADE	<p>Balanstraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Arntzen, 2019; Callesen, 2019; Carling, 2017, Hebert, 2011; Tramontano, 2018)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of de balans van patiënten met MS verbetert als gevolg van een balanstraining.</p> <p><i>Bronnen: (Afrasiabifar, 2018; Callesen, 2019; Carling, 2017, Nilsagard, 2013; Prosperini, 2013; Tramontano, 2018)</i></p>
Laag GRADE	<p>Balanstraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op het aantal valincidenten bij patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Carling, 2017; Cattaneo, 2019; Nilsagard, 2013)</i></p>

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie en participatie werd gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.</p>
--------------------	---

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	<p>In verband met een zeer laag aantal events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van balanstraining op het aantal adverse events.</p> <p><i>Bronnen: (Afrasiabifar, 2018; Callesen, 2019; Carling, 2017, Gandolfi, 2015; Nilsagard, 2013; Prosperini, 2013)</i></p>
--------------------	---

Whole Body Vibration

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of de loopsnelheid van patiënten met MS verbetert als gevolg van vibratietraining.</p> <p><i>Bronnen: (Escudero-Uribe, 2017; Kang, 2016, Zhang, 2017)</i></p>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of het functionele inspanningsniveau van patiënten met MS verbetert als gevolg van vibratietraining.</p> <p><i>Bronnen: (Kantele, 2015; Zhang, 2017)</i></p>
Laag GRADE	<p>Mogelijk is er geen verbetering wat betreft de balans van patiënten met MS door middel van vibratietraining.</p> <p><i>Bronnen: (Kang, 2016; Zhang, 2017)</i></p>
- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaat loopvaardigheid en vallen werd gerapporteerd ten gevolge van vibratietraining bij patiënten met MS was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.</p>

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie, participatie en adverse events werden gerapporteerd ten gevolge van vibratietraining bij patiënten met MS was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.</p>
--------------------	--

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	<p>In verband met het ontbreken van events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van vibratietraining op het aantal adverse events.</p> <p><i>Bronnen: (Escudero-Uribe, 2017)</i></p>
--------------------	--

Therapie volgens oosterse filosofie

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of de loopsnelheid van patiënten met MS verbetert als gevolg van training volgens oosterse filosofie.</p> <p><i>Bronnen: (Tholen, 2019)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS verbetert als gevolg van training volgens oosterse filosofie.</p> <p><i>Bronnen: (Tholen, 2019; Young, 2019)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of de balans van patiënten met MS verbetert als gevolg van training volgens oosterse filosofie.</p> <p><i>Bronnen: (Tholen, 2019; Young, 2019)</i></p>

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaten loopvaardigheid en vallen werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie en participatie werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	In verband met het ontbreken van events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van training volgens oosterse filosofie op het aantal adverse events. <i>Bronnen: (Young, 2019)</i>
--------------------	---

Bewegingsvisualisatie

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de loopvaardigheid van patiënten met MS verbetert als gevolg van bewegingsvisualisatie. <i>Bronnen: (Seebacher, 2017)</i>
----------------------------	--

Laag GRADE	Mogelijk verbetert de loopsnelheid van patiënten met MS door middel van bewegingsvisualisatie. <i>Bronnen: (Seebacher, 2017)</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	Mogelijk verbetert het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS door middel van bewegingsvisualisatie. <i>Bronnen: (Seebacher, 2017)</i>
-----------------------	---

- GRADE	In verband met een zeer laag aantal events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van bewegingsvisualisatie op het aantal valincidenten. <i>Bronnen: (Seebacher, 2017)</i>
--------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaat balans werd gerapporteerd ten gevolge van bewegingsvisualisatie bij patiënten met MS was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.
--------------------	--

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie en participatie werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
-------------------	--

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	In verband met een zeer laag aantal events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van bewegingsvisualisatie op het aantal adverse events. <i>Bronnen: (Seebacher, 2017)</i>
-------------------	--

Hippotherapie

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Mogelijk verbetert de balans van patiënten met MS door middel van hippotherapie. <i>Bronnen: (Vermöhlen, 2018)</i>
-----------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaten loopvaardigheid, loopsnelheid, functionele inspanningsvermogen en vallen werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
-------------------	---

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin deze uitkomstmaten werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
-------------------	--

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Laag GRADE	Mogelijk treden er adverse events op bij patiënten met MS bij participatie in hippotherapie, maar er zijn geen directe aanwijzingen dat het aantal adverse events bij hippotherapie hoger is dan bij standaardzorg. <i>Bronnen: (Vermöhlen, 2018)</i>
-----------------------	--

Ergometertherapie

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Het is mogelijk dat het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS verbetert door middel van ergometertraining. <i>Bronnen: (Briken, 2014)</i>
-----------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaat loopvaardigheid, loopsnelheid, balans en vallen werd gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	---

2-4 Prestatie, participatie en adverse events (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie, participatie en adverse events werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

Gecombineerde bewegingsinterventies

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de loopvaardigheid van patiënten met MS verbetert als gevolg van een gecombineerde bewegingsinterventie. <i>Bronnen: (Straudi, 2014)</i>
----------------------------	---

Laag GRADE	Gecombineerde bewegingsinterventies lijken geen klinisch relevant effect te hebben op de loopsnelheid van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Learmonth, 2011; Pau, 2018; Sangelaji, 2016; Straudi, 2014; Taracki, 2013)</i>
-----------------------	--

Laag GRADE	Gecombineerde bewegingsinterventie lijken geen klinisch relevant effect te hebben op het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Learmonth, 2011; Sangelaji, 2016; Straudi, 2014)</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	Gecombineerde bewegingsinterventies lijken geen klinisch relevant effect te hebben op de balans van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Learmonth, 2011; Sangelaji, 2016; Straudi, 2014; Taracki, 2013)</i>
-----------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaat vallen werd gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.
--------------------	---

2-3 Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie en participatie werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	<p>In verband met het ontbreken van events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van een gecombineerde bewegingsinterventie op het aantal adverse events.</p> <p><i>Bronnen: (Straudi, 2014; Taracki, 2013)</i></p>
-------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Systematisch review

In een Duitse richtlijn werd een systematische literatuuranalyse verricht waarin de vergelijking werd gemaakt tussen bewegingsinterventies ten opzichte van standaardzorg of geen behandeling met betrekking tot het verminderen van loopproblemen bij patiënten met MS (**Tholen, 2019**). Er werd gezocht naar relevante literatuur vanaf 2007 tot en met februari 2018 in de 'physiotherapy evidence database' (PEDro), Pubmed en de Cochrane Library. Systematische reviews, RCT's en meta-analyses met voldoende studiekwaliteit (5/10 punten op PEDro schaal) werden geïnccludeerd indien zij de bewegingstherapieën bestudeerden bij volwassen patiënten met MS en minimaal tien patiënten per arm includeerden. De volgende interventies zijn niet meegenomen omdat ze niet voldeden aan de in de studie vastgestelde definitie van bewegingstherapie interventies: medicamenteuze therapieën, chirurgische technieken, het gebruik van hulpmiddelen, functionele elektrische stimulatie, interventies ten behoeve van gedragsverandering, training met uitzondering van de onderste ledematen en ademhalingstherapie. In totaal werden 24 systematische reviews en 48 RCT's geïnccludeerd. Voor de relevante karakteristieken van de geïnccludeerde studies wordt verwezen naar de evidencetabel. De meeste studies die in deze review zijn opgenomen hadden een risico op bias vanwege een gebrek aan blindering in de RCT's en vanwege het geringe aantal patiënten.

RCT's

De RCT van **Arntzen (2019)** vergeleek de onmiddellijke en lange-termijn effecten van een geïndividualiseerde groepstraining gericht op core-stability en **balans** ten opzichte van standaardzorg bij het lopen. Inclusiecriteria waren: diagnose MS volgens de McDonald criteria, geregistreerd bij een MS-polikliniek, wonen in een van de zes geselecteerde gemeenten, patiënten van 18 jaar of ouder, in staat zijn om informed consent te tekenen en een EDSS tussen 1 en 6,5. De interventie bestond uit 18 sessies van een uur gedurende zes weken (drie sessies per week). De controlegroep ontving standaardzorg bij het lopen. Deze groep vervolgde de dagelijkse routine en werden aangemoedigd om het huidige niveau van beweging voort te zetten. In totaal werden 80 patiënten geïnccludeerd in deze studie, 40 ontvingen de interventie en 40 de controle. De interventiegroep had een gemiddelde leeftijd van 52 jaar en een EDSS van 2,45. De controlegroep had een gemiddelde leeftijd van 48 jaar en een EDSS van 2,28. De totale follow-up bedroeg 30 weken na de interventie. De studie heeft een hoog risico op bias vanwege een gebrek aan blindering.

De RCT van **Callesen (2019)** vergeleek progressieve weerstandstraining (**krachttraining**) en balans en motoriek training ten opzichte van een controlegroep bij patiënten met MS. Inclusiecriteria waren: volwassen mensen met een bevestigde MS-diagnose, Six Spot Step Test (SSST) > 8 seconden, T25FW > 5 seconden, vrij van een terugval in de afgelopen acht weken en geen verandering van medicatie in de afgelopen acht weken. De interventie bestond uit 20 sessies van een uur gedurende tien weken (twee sessies per week). Twee interventies werden onderzocht in deze studie: progressieve weerstandstraining of een training gericht op de

balans en motoriek. De controlegroep ontving geen interventie. In totaal werden 71 patiënten geïncludeerd in deze studie, 23 ontvingen progressieve weerstandstraining, 28 een balans- en motoriektraining en 20 stonden op de wachtlijst en werden aangemoedigd de standaardzorg te continueren. De groep die progressieve weerstandstraining ontving had een gemiddelde leeftijd van 52 jaar en een EDSS van 4,0. De groep die een balans- en motoriektraining ontving had een gemiddelde leeftijd van 51 jaar en een EDSS van 4,0. De controlegroep had een gemiddelde leeftijd van 56 jaar en een EDSS van 3,5. De studie heeft een hoog risico op bias vanwege een gebrek aan blindering.

De RCT van **Young (2019)** evalueerde de effecten van een 12-weken interventieprogramma van **yoga** ten opzichte van een controlegroep zonder interventie bij patiënten met MS. De studie includeerde volwassen mensen met een zelf-gerapporteerde diagnose MS die nog in staat waren om te bewegen met de armen en/of benen. Daarnaast moest de behandelend arts toestemming geven voor deelname aan de studie. De interventiegroep ontving drie keer per week een yoga sessie van 60 minuten die was aangepast voor mensen met een handicap. De controlegroep ontving enkel een nieuwbrief met educatieve informatie over leven met MS. De studie includeerde 26 patiënten in de interventiegroep en 28 patiënten in de controlegroep. De interventiegroep had een gemiddelde leeftijd van 48 jaar, de controlegroep een gemiddelde leeftijd van 47 jaar. De EDSS-score werd niet gerapporteerd in deze studie. De studie heeft een hoog risico op bias vanwege een gebrek aan blindering.

De RCT van **Cattaneo (2018)** onderzocht het effect van **balanstraining** bij patiënten met MS. Patiënten werden geïncludeerd indien zij in staat zijn om zes meter te lopen (al dan niet met een hulpmiddel) en om 30 seconden te blijven staan. De interventie bestond uit een training gericht op het verbeteren van de balans en mobiliteit. De controlegroep ontving een behandeling om beperkingen bij activiteiten te verminderen. Beide groepen ontvingen 20 trainingssessies. In totaal werden 119 patiënten met MS geïncludeerd, 78 ontvingen de interventie en 41 ontvingen de controlebehandeling. De interventiegroep had een gemiddelde leeftijd van 49 jaar, de controlegroep een gemiddelde leeftijd van 47 jaar. De EDSS-score werd niet gerapporteerd in deze studie. De totale follow-up duur bedroeg tot twee maanden na de interventie. De studie heeft een hoog risico op bias vanwege een gebrek aan blindering.

De RCT van **Duff (2018)** onderzocht het effect van **pilates** op de loopvaardigheid van patiënten met MS. Inclusiecriteria zijn met opzet breed: een definitieve diagnose MS, niet beperkt tot een rolstoel en de mogelijkheid hebben om te reizen tot de locatie van de interventie. De interventie bestond uit twee pilates sessies van 50 minuten per week gedurende 12 weken. Daarnaast kreeg de interventiegroep een wekelijkse massage van een uur door een massage therapeut gespecialiseerd in het masseren van patiënten met MS. De controlegroep ontving alleen deze massage. In totaal werden 30 patiënten geïncludeerd, 15 ontvingen de interventie en 15 de controlebehandeling. De interventiegroep had een gemiddelde leeftijd van 46 jaar, de controlegroep een gemiddelde leeftijd van 45 jaar. De EDSS-score werd niet gerapporteerd in deze studie. De totale follow-up duur bedroeg tot één week na de interventie. De studie heeft een hoog risico op bias vanwege een gebrek aan blindering.

De RCT van **Tramontano (2018)** onderzocht het effect van een **vestibulaire training** op de balans bij patiënten met MS. De studie includeerde patiënten met een definitieve MS-diagnose, leeftijd tussen de 20 en 65 jaar, EDSS tussen de 5 en 7 die nog in staat zijn om te lopen en een minimale spasticiteitscore van het

been < 1 hebben. De interventie bestond uit twee soorten balansoefeningen gericht op het stabiliseren van de blik en voor posturale stabiliteit. De controlegroep ontving standaard neurorevalidatie bestaand uit het strekken van de spieren, het verbeteren van de houding, actieve mobilisatie oefeningen en neuromusculaire faciliteiten om de motoriek te verbeteren. Beide groepen ontvingen vijf keer per week twee sessies van 40 minuten per dag, gedurende vier weken. In totaal werden 30 patiënten geïncludeerd, 15 ontvingen de interventie en 15 de controlebehandeling. De interventiegroep had een gemiddelde leeftijd van 51 jaar en een EDSS van 6,7. De controlegroep had een gemiddelde leeftijd van 46 jaar en een EDSS van 6,3. De follow-up bedroeg tot aan het einde van de interventie. De studie heeft een hoog risico op bias vanwege een gebrek aan blindering.

Resultaten

De resultaten, inclusief bewijskracht van de literatuur en conclusie van de geïncludeerde studies zijn per interventie weergegeven.

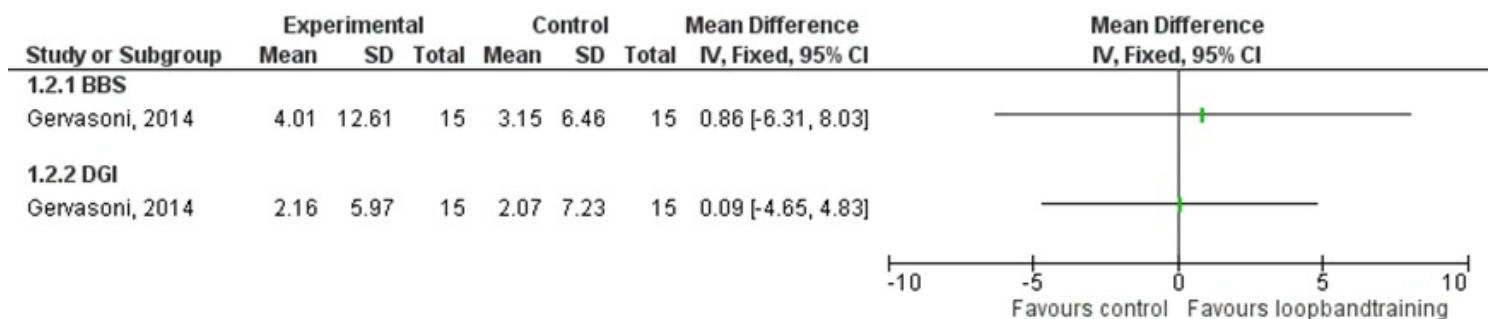
Conventionele loopbandtraining

De interventie conventionele loopbandtraining werd beschreven in de RCT van Gervasoni (Tholen, 2019). In deze studie werd de interventie, bestaande uit 15 minuten loopbandtraining en 30 minuten standaardbehandeling, vergeleken met de controlebehandeling bestaande uit 45 minuten standaardzorg (Gervasoni, 2014).

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Balans

De resultaten beschreven door Gervasoni (2014) op de BBS of de DGI zijn weergegeven in figuur 1. De balans na afloop van de interventie was niet statistisch significant en niet klinisch relevant verschillend tussen de groepen.



Figuur 1 Uitkomstmaat balans (gemeten met de BBS en DGI) vergelijking interventie versus controle, rapportage van post- scores

BBS = Berg Balance Scale, DGI = Dynamic Gait Index

Loopvaardigheid, loopsnelheid, functionele inspanningsvermogen en vallen

Deze uitkomstmaten werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

2-4. Prestatie, participatie en adverse events (belangrijke uitkomstmaten)

Deze uitkomstmaten werd niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat balans is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 2 niveaus). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

De bewijskracht voor de overige uitkomstmaten is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

2-4. Prestatie, participatie en adverse events (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor deze uitkomstmaten is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

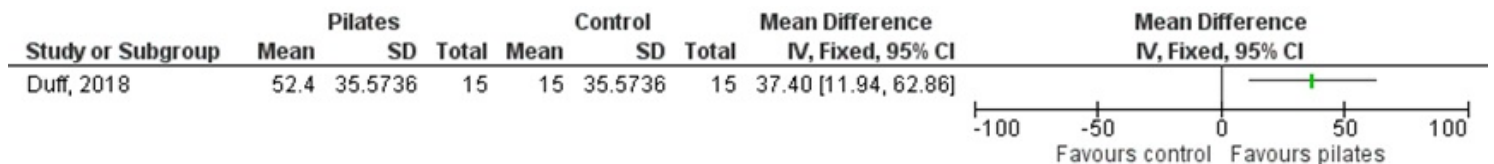
Pilates

De interventie pilates werd beschreven in 1 RCT (Duff, 2018).

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Functionele inspanningsvermogen

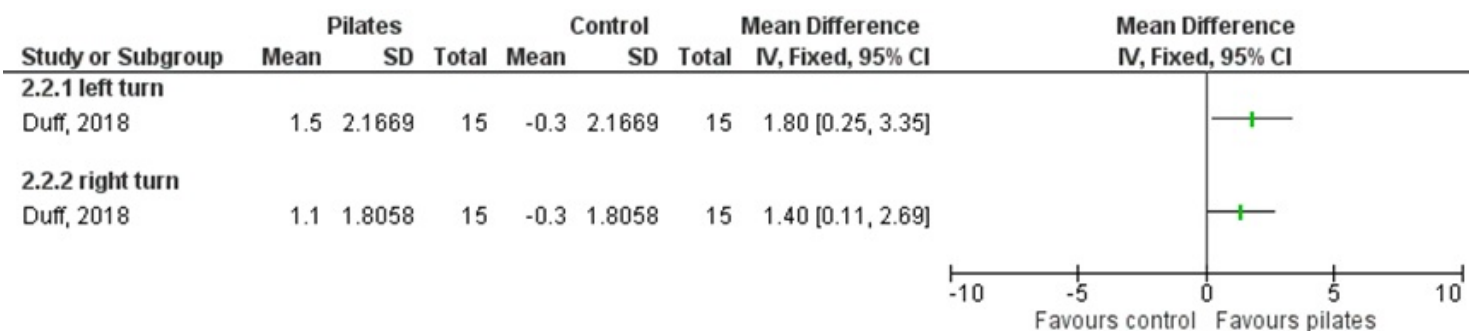
Duff (2018) heeft het effect van pilates op het functionele inspanningsvermogen geëvalueerd met behulp van de 6MWT. De resultaten zijn weergegeven in figuur 2. Er is een statistisch significant en klinisch relevant verschil tussen de groepen, in het voordeel van de interventiegroep.



Figuur 2 Uitkomstmaat functionele inspanningsvermogen (gemeten met de 6MWT) vergelijking interventie versus controle, rapportage van verschillcores
6MWT = 6 Minute Walk Test

Balans

Duff (2018) heeft het effect van pilates op balans geëvalueerd met de TUG-test, de resultaten zijn weergegeven in figuur 3. De verschillen tussen de interventie- en controlegroep zijn statistisch significant en klinisch relevant, wat hier betekent dat de afname in tijd groter was in de interventiegroep.



Figuur 3 Uitkomstmaat balans (gemeten met de TUG) vergelijking interventie versus controle, rapportage van verschilscores
TUG = Timed Up and Go.

Loopvaardigheid, loopsnelheid en vallen

Deze uitkomsten werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

Deze uitkomstmaten werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Er werden geen adverse events waargenomen tijdens de studie van Duff (2018).

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionele inspanningsvermogen en balans is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 2 niveaus). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat loopvaardigheid, loopsnelheid en vallen is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor deze uitkomstmaten is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is in verband met het ontbreken van events niet gegradeerd.

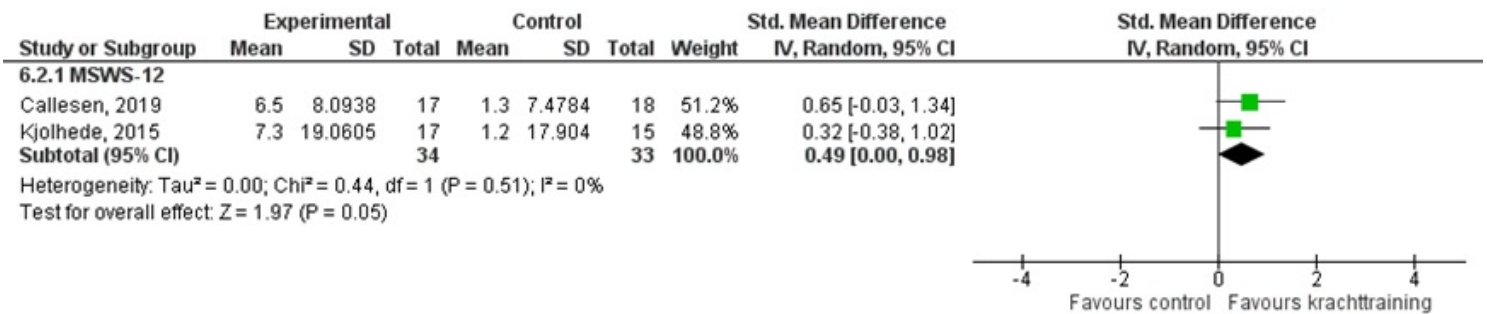
Krachttraining

De interventie krachttraining werd beschreven in 1 SR (Tholen, 2019) en 1 RCT (Callesen, 2019). De RCT van Kjolhede (Tholen, 2019) vergeleek een progressieve krachttraining ten opzichte van een controles die nog op de wachtlijst stonden bij patiënten met MS.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Loopvaardigheid

De resultaten van twee studies (Callesen, 2019; Kjolhede, 2015) ten aanzien van de loopvaardigheid zijn weergegeven in figuur 4. De loopvaardigheid na interventie was statistisch significant, maar net niet klinisch relevant verschillend tussen de groepen.

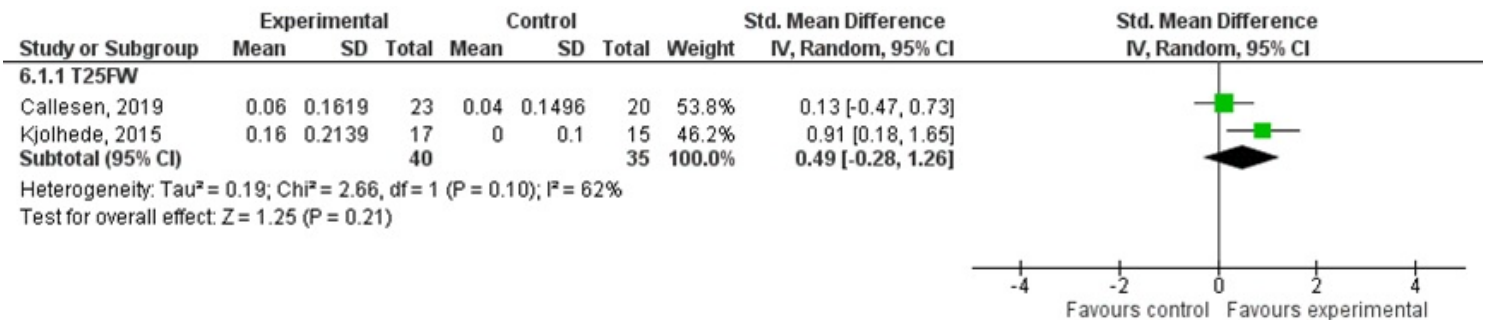


Figuur 4 Uitkomstmaat loopvaardigheid (gemeten met de MSWS-12) vergelijking interventie versus controle, rapportage van post-scores

MSWS-12 = 12-item MS Walking Scale. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Loopsnelheid

De resultaten van twee studies (Callesen, 2019; Kjolhede, 2015) ten aanzien van de loopsnelheid zijn weergegeven in figuur 5. Het verschil tussen de groepen is niet statistisch significant en net niet klinisch relevant.

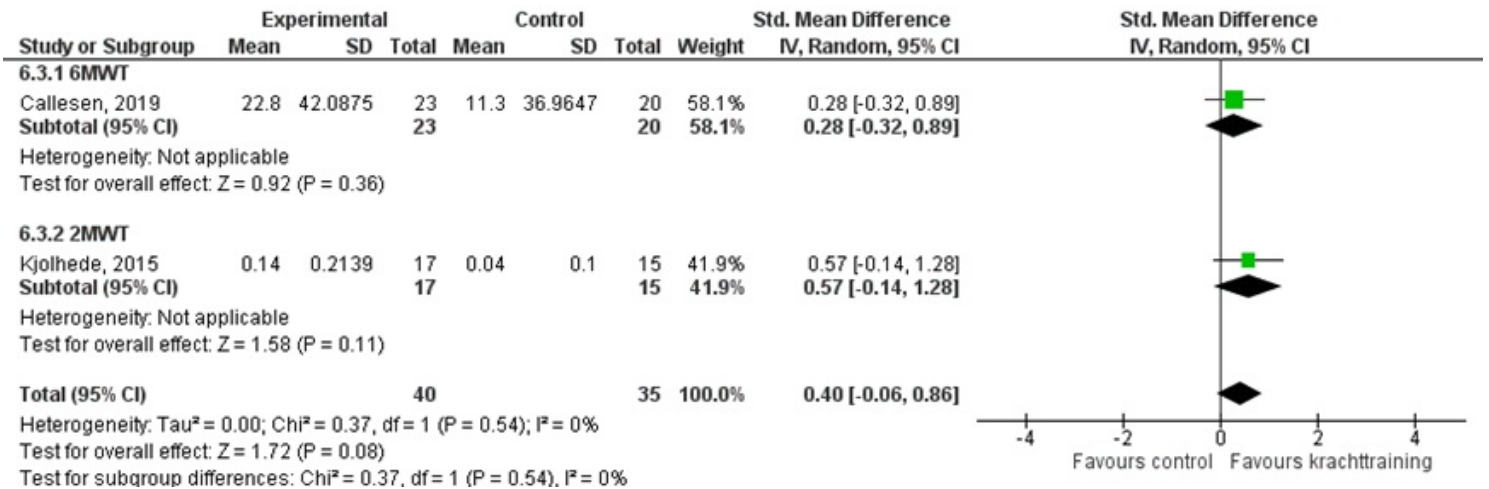


Figuur 5 Uitkomstmaat loopsnelheid (gemeten met de T25FW) vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van verschilcores

T25FW = Timed 25 Feet Walk test. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Functionele inspanningsvermogen

De resultaten van twee studies (Callesen, 2019; Kjolhede, 2015) ten aanzien van het functionele inspanningsvermogen zijn weergegeven in figuur 6. Het verschil tussen de groepen is niet statistisch significant en niet klinisch relevant.

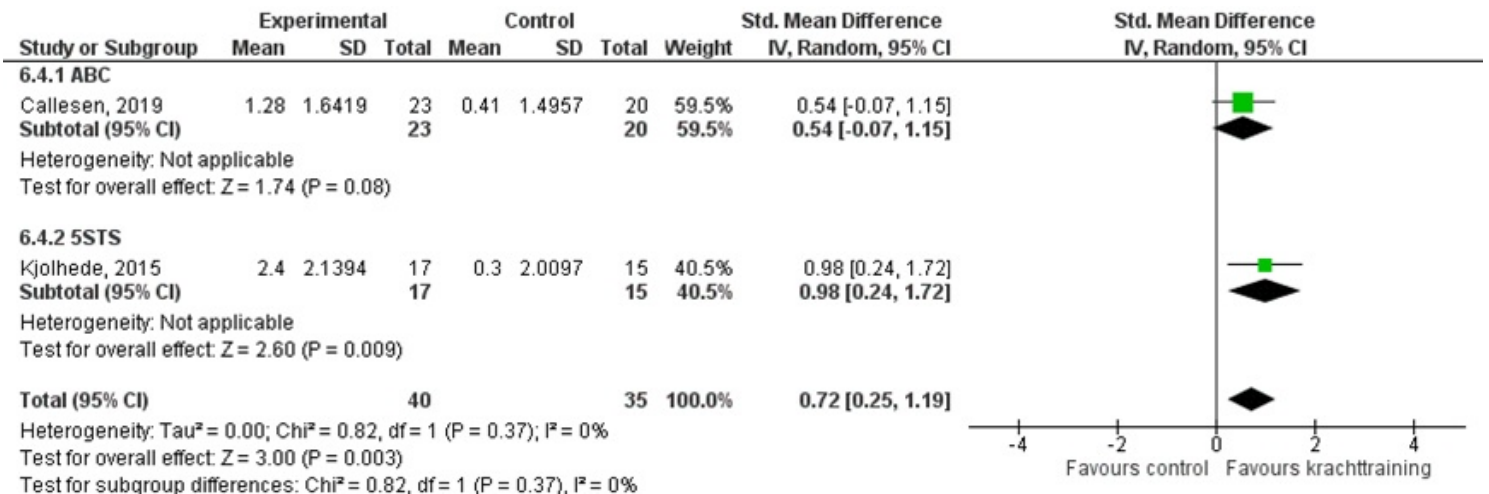


Figuur 6 Uitkomstmaat functionele inspanningsvermogen (gemeten met de 6MWT en 2MWT) vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van post-scores

6MWT = 6 Minute Walk Test., 2MWT = 2 Minute Walk Test. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Balans

De resultaten van twee studies (Callesen, 2019; Kjølhede, 2015) ten aanzien van de balans zijn weergegeven in figuur 7. Er is een statistisch significant en klinisch relevant verschil tussen de groepen, in het voordeel van de interventiegroep.



Figuur 7 Uitkomstmaat balans (gemeten met de ABC en 5STS) vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van post-scores

ABC = Activity-specific Balance Confidence Scale, 5STS = 5-Time Sit-to-Stand test. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Vallen

De uitkomstmaat vallen werd niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaat)

Deze uitkomstmaten werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De RCT van Callesen (2019) rapporteerde twee adverse events die optraden in de groep patiënten met MS die de interventie progressieve weerstandstraining ontvingen. Eén van de patiënten kreeg een aanval van extreme vermoeidheid en kon de interventie niet afmaken. Een ander kreeg last van terugkerende pijn in de onderrug, maar kon de studie wel afmaken. Er werden geen adverse events gerapporteerd in de controlegroep.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat loopvaardigheid, loopsnelheid, functionele inspanningsvermogen en balans is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vallen is niet te beoordelen, omdat dit niet is onderzocht.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

Deze uitkomstmaten zijn niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is in verband met het lage aantal events, niet gegradeerd.

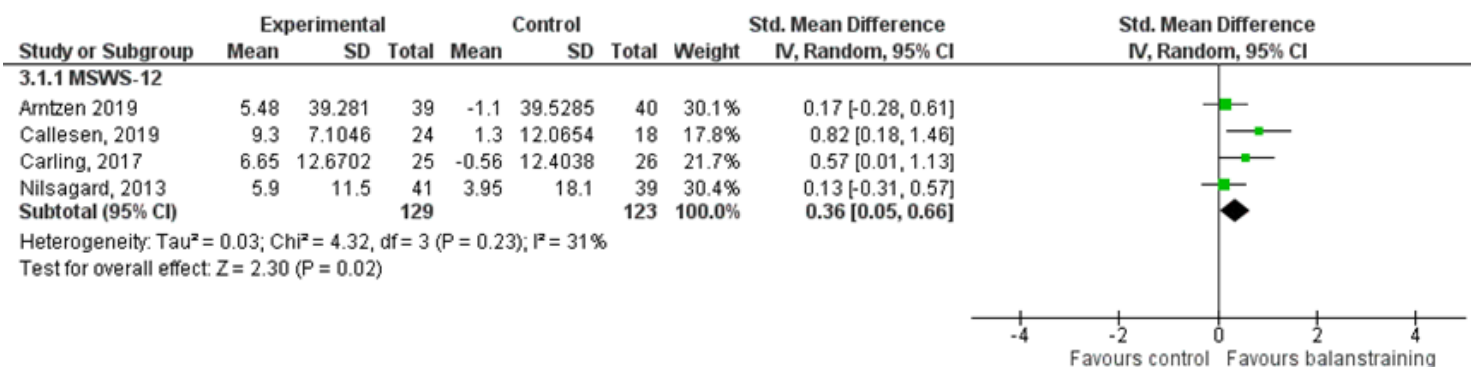
Balanstraining

De interventie **balanstraining** werd beschreven in 1 SR (Tholen, 2019) en 3 RCT's (Arntzen, 2019; Callesen, 2019; Tramontano, 2019). De RCT van Afrasiabifar (Tholen, 2019) vergeleek het effect van twee soorten balansoefeningen (Cawthorne-Cooksey en Frenkel) versus een controlegroep bij patiënten met MS. De RCT van Robinson (Tholen, 2019) vergeleek het effect van twee soorten balanstraining (Wii-fit en traditionele balanstraining) versus een controlegroep zonder interventie. De RCT van Nilsagard (Tholen, 2019) vergeleek een Wii-fit balanstraining met een controleconditie waarin geen training werd gegeven. De RCT van Carling (Tholen, 2019) vergeleek een balanstraining met een wachtlijstcontroleconditie. De RCT van Hebert (Tholen, 2019) vergeleek vestibulaire revalidatie met een wachtlijstcontroleconditie. De RCT van Prosperini (Tholen, 2019) onderzocht een Wii-fit balanstraining ten opzichte geen interventie bij patiënten met MS.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Loopvaardigheid

De resultaten van vier studies (Arntzen, 2019; Callesen, 2019; Carling, 2017; Nilsagard, 2013) zijn weergegeven in figuur 8. Het verschil tussen de groepen is statistisch significant, maar niet klinisch relevant.



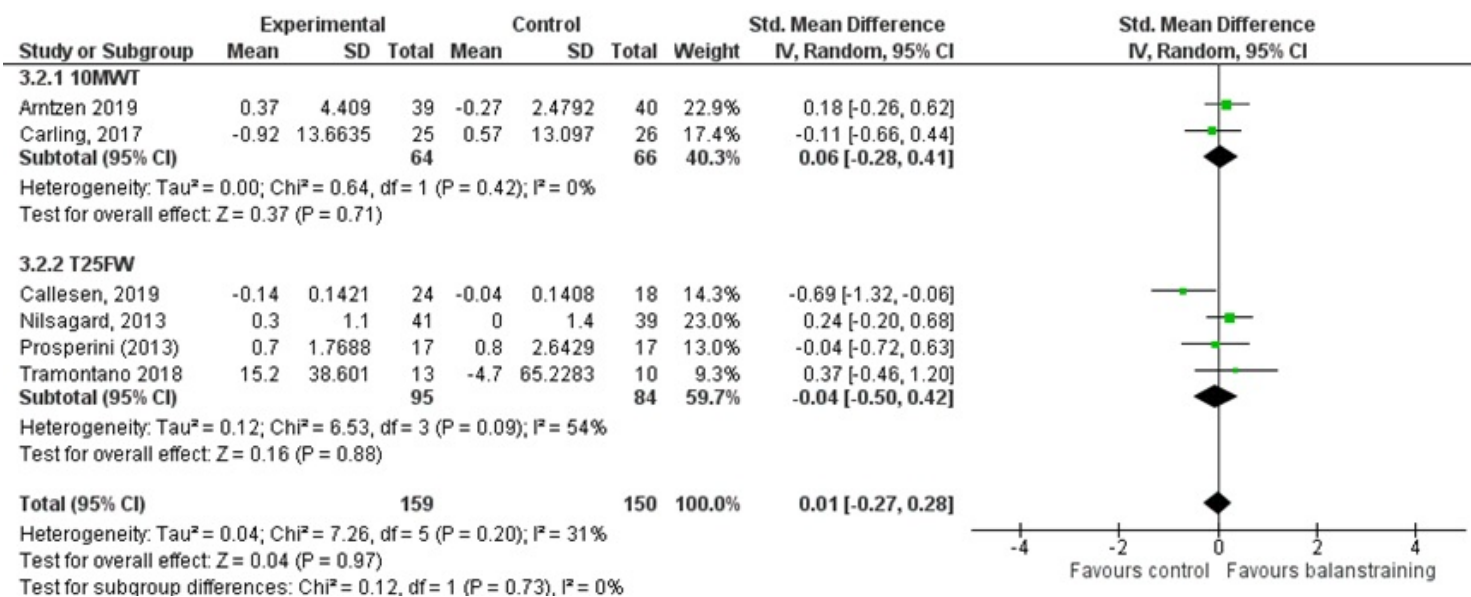
Figuur 8 Uitkomstmaat loopvaardigheid (gemeten met de MSWS-12) vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van verschillcores

MSWS-12 = 12-item MS Walking Scale. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Loopsnelheid

De resultaten van zes studies (Arntzen, 2019; Callesen, 2019; Carling, 2017; Nilsagard, 2013; Prosperini, 2013; Tramontano, 2018) zijn weergegeven in figuur 9. Het verschil tussen de groepen is niet statistisch significant en niet klinisch relevant.

De RCT van Robinson (2015) rapporteerde verschillen in loopsnelheid (Wii-fit: 1,2 cm/s (95%BI -13,0 tot 15,3); traditionele balanstreining: -5,8 (95%BI -21,1 tot 9,4)) van de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep na interventie, maar rapporteerde niet genoeg gegevens om in het forest plot te kunnen worden opgenomen. Het verschil in loopsnelheid tussen de groepen was niet statistisch significant en niet klinisch relevant.

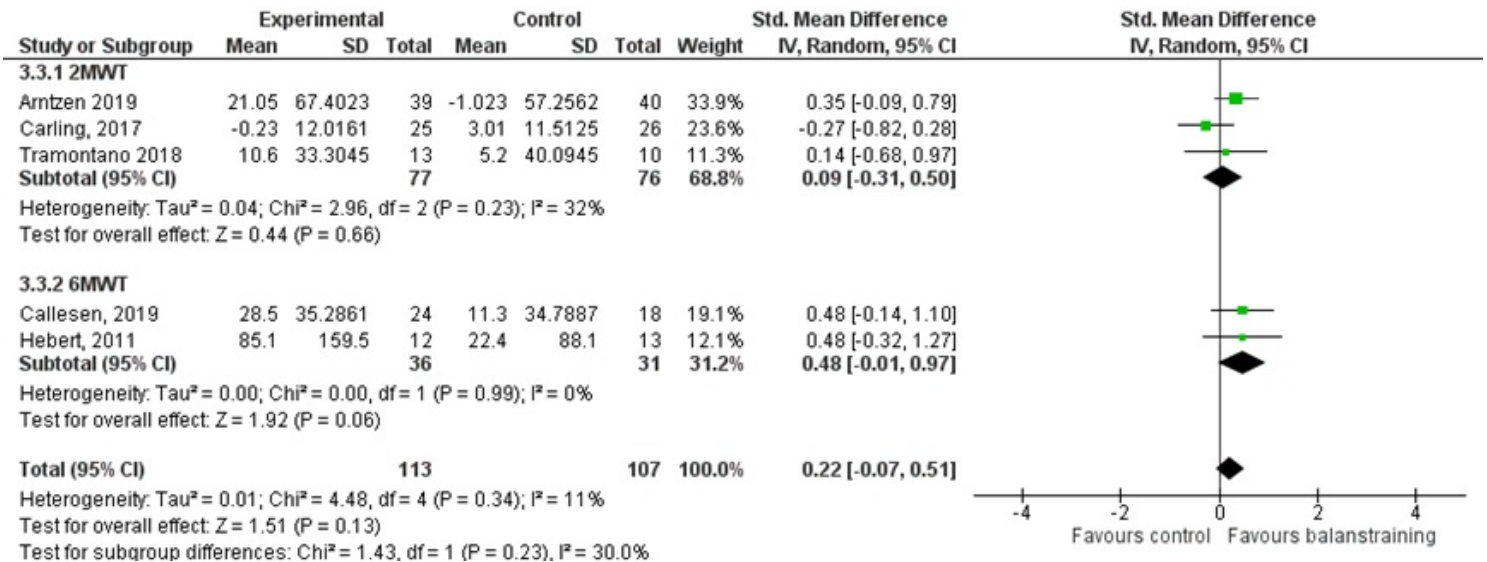


Figuur 9 Uitkomstmaat loopsnelheid (gemeten met de 10MWT en T25FW) vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van verschillcores

10MWT = 10 meter walk test, T25FW = Timed 25 Feet Walk test. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Functionele inspanningsvermogen

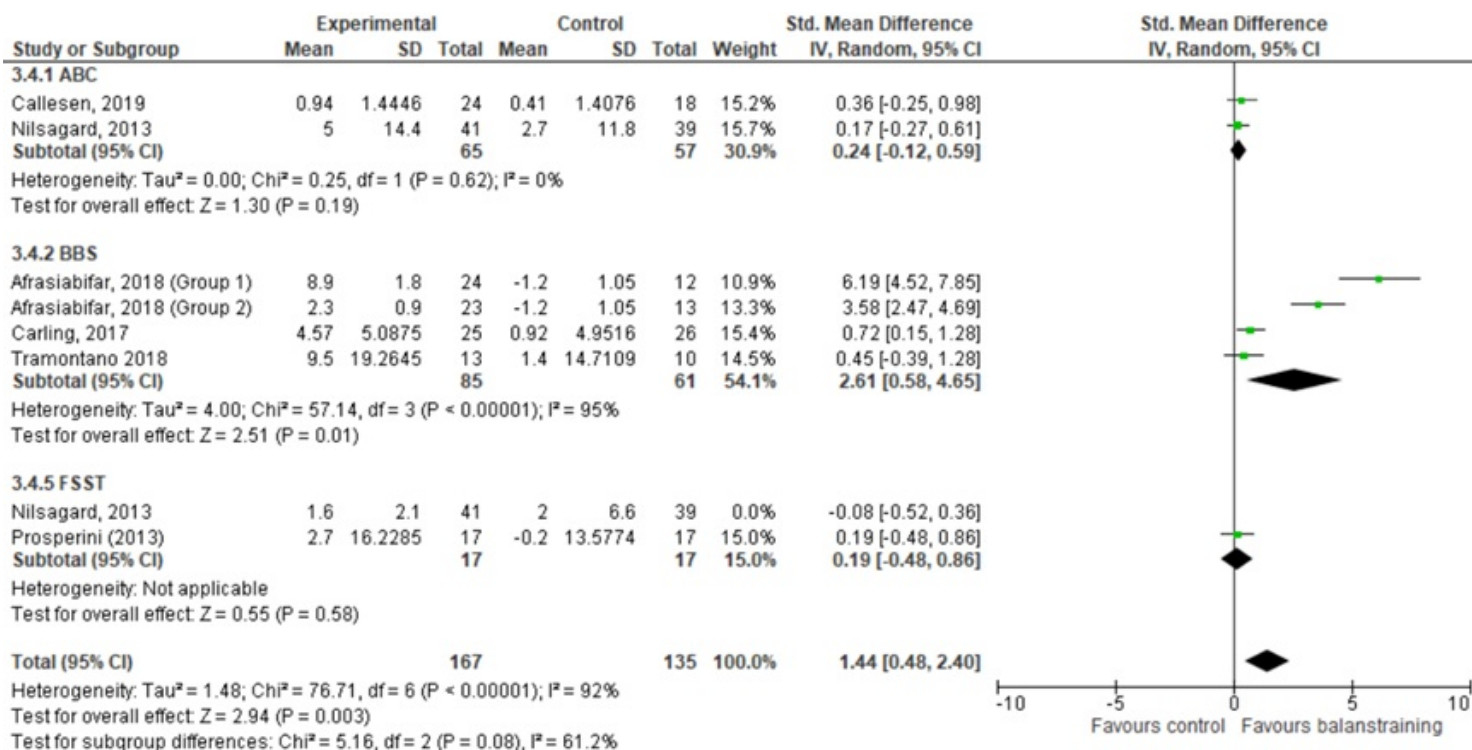
De resultaten van vijf studies (Arntzen, 2019; Callesen, 2019; Carling, 2017; Hebert, 2011; Tramontano, 2019) zijn weergegeven in figuur 10. Het verschil tussen de groepen is niet statistisch significant en niet klinisch relevant.



Figuur 10 Uitkomstmaat functionele inspanningsvermogen (gemeten met de 6MWT en 2MWT) vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van verschilcores
6MWT = 6 Minute Walk Test., 2MWT = 2 Minute Walk Test

Balans

De resultaten van zes studies (Afrasiabifar, 2018; Callesen, 2019; Carling, 2017; Nilsagard, 2013; Prosperini, 2013; Tramontano, 2018) op de Activity-specific Balance Confidence Scale, de Berg Balance Scale en de Four Square Step Test, zijn weergegeven in figuur 11. Er is een statistisch significant en klinisch relevant verschil tussen de groepen, in het voordeel van de interventiegroep. Hier moet opgetekend worden dat deze verschillen voornamelijk veroorzaakt worden door Afrasiabifar (2018).

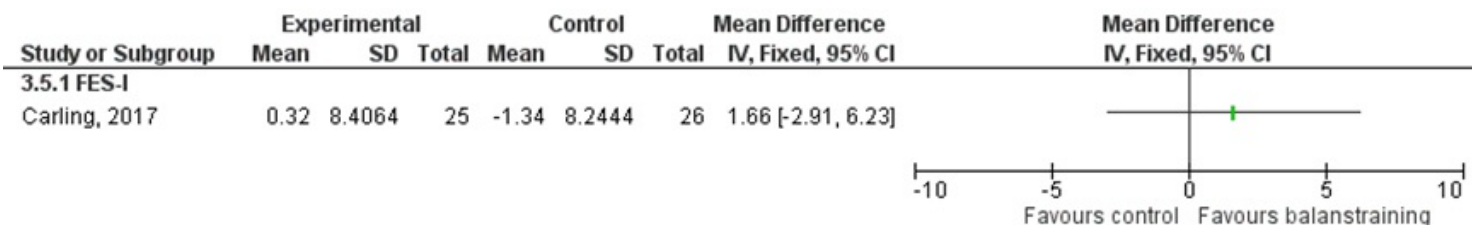


Figuur 11 Uitkomstmaat balans (gemeten met de ABC, BBS, FSST) vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van verschilsscores

ABC = Activity-specific Balance Confidence Scale, BBS = Berg Balance Scale, FSST = Four Square Step Test

Vallen

Drie studies rapporteerden de uitkomstmaat vallen (Carling, 2017; Cattaneo, 2019; Nilsagard, 2013). De resultaten konden niet gepooled worden. De resultaten van één studie (Carling, 2017) zijn weergegeven in figuur 12. Het aantal valincidenten was niet statistisch significant en klinisch relevant verschillend tussen de groepen.



Figuur 12 Uitkomstmaat vallen (gemeten met de FES-I) vergelijking interventie versus controle
FES-I = Falls Efficacy Scale-International

Eén studie (Cattaneo, 2019) rapporteerde het valrisico. Het verschil in valrisico na afloop van de interventie (OR 1,05; 95% BI 0,41 tot 2,77) was niet statistisch significant en klinisch relevant verschillend tussen de groepen. De laatste studie (Nilsagard, 2013) rapporteerde geen valincidenten gedurende de studie.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

Deze uitkomstmaten werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Vijf studies lieten geen interventie-gerelateerde adverse events zien (Callesen, 2019; Afrasiabifar, 2018; Gandolfi, 2015; Nilsagard, 2013; Carling, 2017). De studie van Prosperini (2013) rapporteerde 5 (14,7%) studie-gerelateerde adverse events. Er werden geen studie-gerelateerde adverse events gerapporteerd in de controlegroep.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat loopvaardigheid, loopsnelheid, functionele inspanningsvermogen en vallen is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blindering, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten en/of het betrouwbaarheidsinterval dat de grens van klinische relevantie omvat (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat balans is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blindering, 1 niveau), de inconsistentie en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor deze uitkomstmaten is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is in verband met het lage aantal events, niet gegradeerd.

Whole Body Vibration

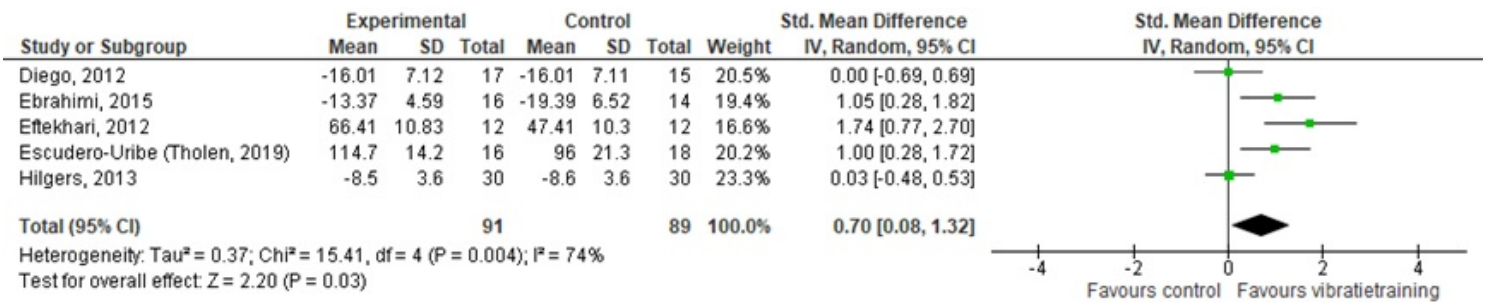
Whole Body Vibration werd beschreven in 1 SR (Tholen, 2019). De SR van Tholen (2019) beschreef 1 RCT (Escudero-Urbe, 2017) en drie SR's (Kang, 2016; Kantele, 2015; Zhang, 2017) waarin de vergelijking met en zonder vibratietraining werd gemaakt bij patiënten met MS. Kantele (2015) heeft verschilcores heeft berekend uit de origineel gerapporteerde baseline- en postscores, terwijl de overige studies post-scores hebben geïnccludeerd of gerapporteerd. Aangezien postscores en verschilcores niet gepooled kunnen worden in één analyse, en de geïnccludeerde relevante studies uit Kantele (2015) ook in de andere reviews zijn geïnccludeerd, is er voor gekozen Kantele (2015) niet mee te nemen in de analyses voor loopsnelheid en balans. Voor het functionele inspanningsvermogen zijn de post-interventiescores uit de geïnccludeerde studies in Kantele (2015) opgezocht in de originele studies.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Loopsnelheid

De resultaten van vier studies met meer dan 10 patiënten per arm uit twee systematische reviews (Kang, 2016; Zhang, 2017) en de studie van Escudero-Urbe (2017) zijn weergegeven in figuur 13. De gerapporteerde resultaten van Diego (2012), Ebrahimi (2015) en Hilgers (2013) zijn vermenigvuldigd met -1 om

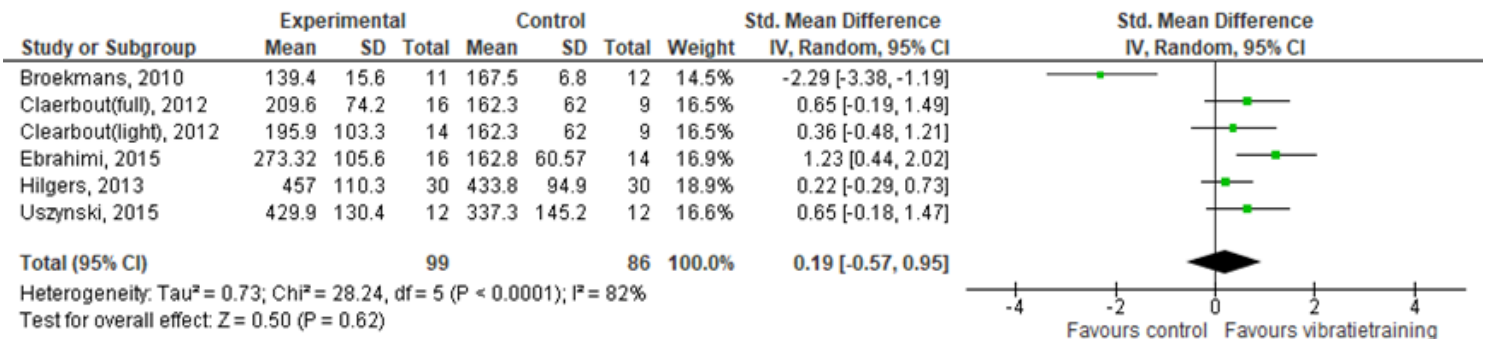
de richting van het gemeten effect om te draaien, omdat zij de gebruikte tijd in plaats van de snelheid tonen. Er is een statistisch significant en klinisch relevant verschil tussen de groepen in het voordeel van de interventiegroep.



Figuur 13 Uitkomstmaat loopsnelheid vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van post-scores. FAP = Functional Ambulation Profile
Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Functionele inspanningsvermogen

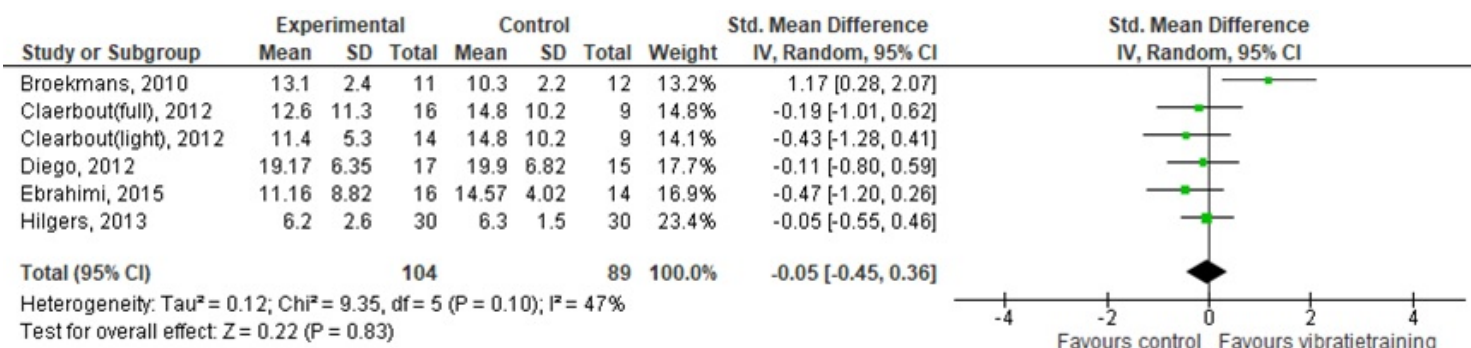
De resultaten van vijf studies uit twee systematische reviews (Kantele, 2015; Zhang, 2017) zijn weergegeven in figuur 14. Het verschil in het functionele inspanningsvermogen was niet statistisch significant en niet klinisch relevant verschillend tussen de groepen.



Figuur 14 Uitkomstmaat functionele inspanningsvermogen vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van post-scores
Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Balans

De resultaten van vijf studies met minimaal patiënten per arm uit twee systematische reviews (Kang, 2016; Zhang, 2017) zijn weergegeven in figuur 15. Het verschil in het functionele inspanningsvermogen was niet statistisch significant en niet klinisch relevant verschillend tussen de groepen. Aanvullend rapporteerden Kang (2016) dat Uszynski (2015) ook geen statistisch significant verschil vond in de post-interventiescores tussen de groepen.



Figuur 15 Uitkomstmaat balans (gemeten met de TUG) vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van post-scores

TUG = Timed Up and Go test. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Loopvaardigheid en vallen

Deze componenten van de uitkomstmaat capaciteit werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

Deze uitkomstmaten werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De RCT van Escudero-Urbe (2017) rapporteerde geen adverse events gerelateerd aan de studie.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaten loopsnelheid en functionele inspanningsvermogen is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blindering, 1 niveau) tegenstrijdige resultaten (inconsistentie, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat balans is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blindering, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat loopvaardigheid en vallen is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor deze uitkomstmaten is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is in verband met het ontbreken van events niet

gegradeerd.

Therapie volgens oosterse filosofie

De interventie training volgens oosterse filosofie omvat yoga en Tai-Chi en werd beschreven in 1 SR (Tholen, 2019) en 1 RCT (Young, 2019). Het doel van yoga is om lichaam, geest en ziel met elkaar te verbinden. Tai Chi is oorspronkelijk een Chinese krijgskunst met als doel negatieve interne krachten zoals ziekten en angsten tegen te gaan. Het kernelement is de stroom van de energie, maar Tai Chi wordt ook gekenmerkt door ontspanning, meditatie en beweging in combinatie met ademhaling.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

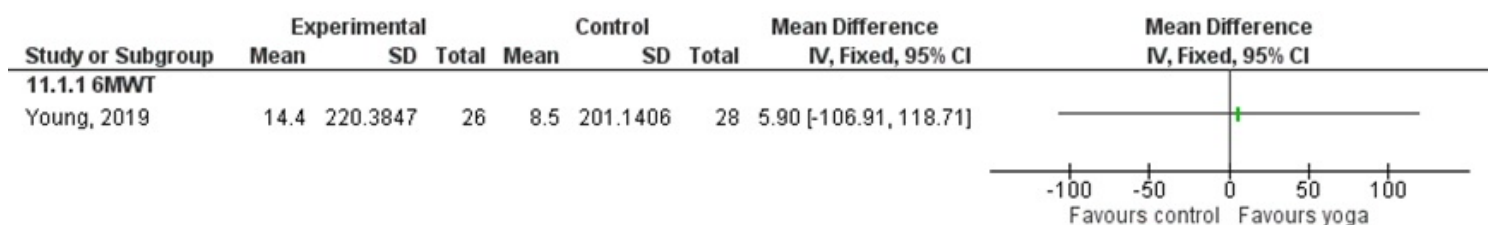
Loopsnelheid

Ten aanzien van Cramer (Tholen, 2019) werden onvoldoende gegevens gerapporteerd om deze in een forest plot weer te geven. Er werd geconcludeerd dat yoga niet leidt tot een verbetering van de loopsnelheid ten opzichte van geen interventie.

Ten aanzien van Taylor en Zou (Tholen, 2019) werden onvoldoende gegevens gerapporteerd om de resultaten in een forest plot weer te geven. De studies rapporteerden inconsistente effecten van Tai-Chi op loopsnelheid ten opzichte van geen interventie.

Functionele inspanningsvermogen

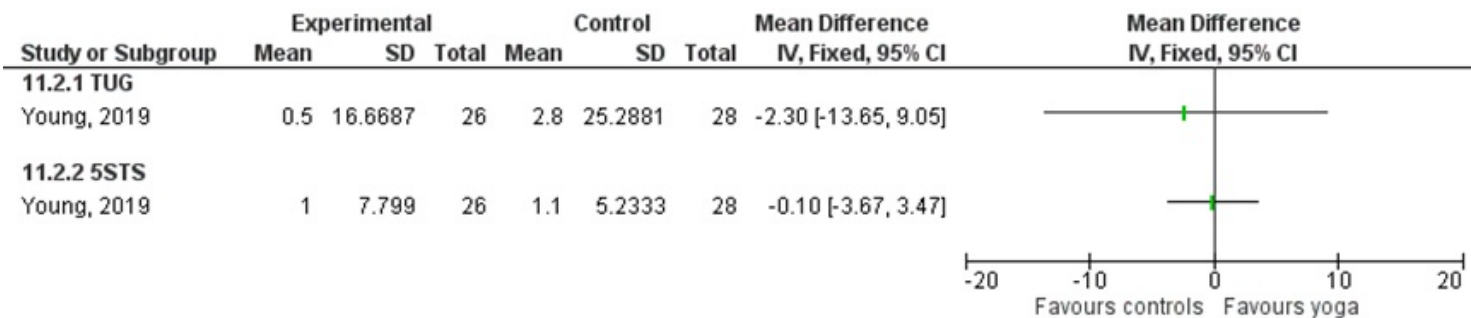
Er zijn twee studies die het effect van yoga op het functionele inspanningsvermogen hebben onderzocht. Ten aanzien van Cramer (Tholen, 2019) werden onvoldoende gegevens gerapporteerd om deze in een forest plot weer te geven. Tholen concludeert op basis van deze studie dat yoga niet leidt tot een verbetering van functioneel inspanningsvermogen ten opzichte van geen interventie. De resultaten van één studie (Young, 2019) zijn weergegeven in figuur 16. Het verschil tussen de groepen is niet statistisch significant en niet klinisch relevant.



Figuur 16 Uitkomstmaat functionele inspanningsvermogen (gemeten met de 6MWT) vergelijking interventie versus controle, rapportage van verschilcores
6MWT = 6 Minute Walk Test.

Balans

De resultaten van één studie (Young, 2019) zijn weergegeven in figuur 17. De verschillen tussen de groepen zijn niet statistisch significant en niet klinisch relevant.



Figuur 17 Uitkomstmaat balans (gemeten met de TUG en 5STS) vergelijking interventie versus controle, rapportage van verschilscores

TUG = Timed Up and Go test, 5STS = 5-Time Sit-to-Stand test.

Ten aanzien van Taylor en Zou (Tholen, 2019) werden onvoldoende gegevens gerapporteerd om de resultaten in een forest plot weer te geven. De studies rapporteerde inconsistente effecten van Tai-Chi op balans ten opzichte van geen interventie.

Loopvaardigheid, vallen

De componenten loopvaardigheid en vallen van de uitkomstmaat capaciteit werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

Deze uitkomstmaten werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De studie van Young (2019) rapporteerde geen adverse events gerelateerd aan de studie in zowel de interventie als de controlegroep.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat loopsnelheid, functionele inspanningsvermogen en balans is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding en de beperkte weergave van de resultaten waardoor pooling niet mogelijk is, 2 niveaus) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat loopvaardigheid en vallen is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaat)

De bewijskracht voor deze uitkomstmaten is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is in verband met het ontbreken van events niet gegradeerd.

Bewegingsvisualisatie

De interventie bewegingsvisualisatie werd beschreven in 1 SR (Tholen, 2019). Deze interventie valt onder mentale training. De RCT van Seebacher (Tholen, 2019) vergeleek twee groepen die een bewegingsvisualisatie ontvingen (muziek-cued en metronoom-cued) ten opzichte van een controlegroep. Het inbeelden van een beweging kan leiden tot een activering van de mentale representaties van beweging in de hersenen zonder dat er daadwerkelijk een beweging wordt uitgevoerd. Het idee is dat een verbeelding van de beweging zorgt voor bewuste toegang tot de onbewuste voorbereiding op de beweging.

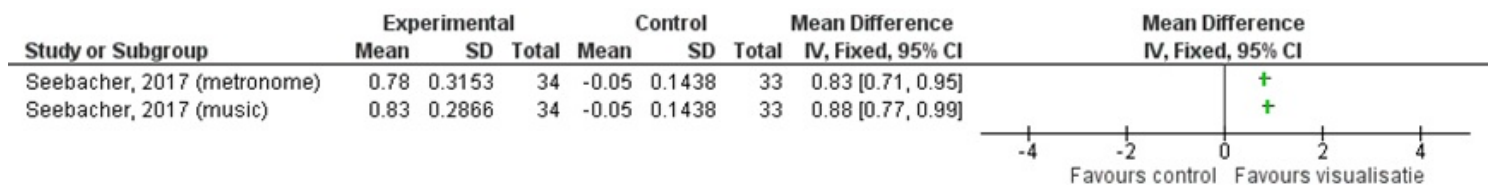
1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Loopvaardigheid

De resultaten van Seebacher (2017) konden niet worden weergegeven in een forestplot, omdat alleen de medianen werden gerapporteerd (muziek-cued: -6,2 (range -52,1 tot 8,3); metronoom-cued bewegingsvisualisatie: -10,4 (range -52,1 tot 8,3)).

Loopsnelheid

De resultaten van Seebacher (2017) worden weergegeven in figuur 18. Er zijn statistisch significante en klinisch relevante verschillen tussen de interventiegroepen en de controlegroep, in het voordeel van de interventiegroepen.

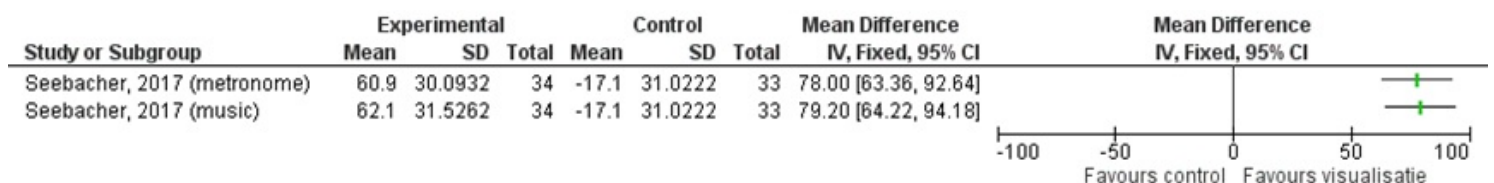


Figuur 18 Uitkomstmaat loopsnelheid (gemeten met de T25FW) vergelijking interventie versus controle, rapportage van verschilcores

T25FW = Timed 25 Feet Walk test

Functionele inspanningsvermogen

De resultaten van Seebacher (2017) worden weergegeven in figuur 19. Er zijn statistisch significante en klinisch relevante verschillen tussen de interventiegroepen en de controlegroep, in het voordeel van de interventiegroepen.



Figuur 19 Uitkomstmaat functionele inspanningsvermogen (gemeten met de 6MWT) vergelijking interventie versus controle, rapportage van verschilcores

6MWT = 6 Minute Walk Test.

Vallen

De RCT van Seebacher (2017) rapporteerde één valpartij tijdens de uitvoering van de T25FW vanwege een verminderde dorsaalflexie van de voet in de interventiegroep. Dit komt neer op een incidentie van 1 op de 101 patiënten (0.99%). In de controlegroep werden geen valincidenten gerapporteerd.

Balans

De component balans van de uitkomstmaat capaciteit werd niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

Deze uitkomstmaten werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De RCT van Seebacher (2017) rapporteerde één valpartij tijdens de uitvoering van de T25FW vanwege een verminderde dorsaalflexie van de voet in de interventiegroep. Deze patiënt raakte echter niet gewond en was hierna nog tweemaal toe in staat om de test af te ronden zonder te vallen. In de controlegroep werden geen adverse events gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat loopvaardigheid is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding, 1 niveaus) en het geringe aantal patiënten en de beperkte rapportage van de resultaten waardoor het niet mogelijk is om de imprecisie te beoordelen (imprecisie, 2 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten loopsnelheid en functionele inspanningsvermogen is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat balans is niet te beoordelen, omdat dit niet is onderzocht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vallen is in verband met het lage aantal events, niet gegradeerd.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor deze uitkomstmaten is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is in verband met het lage aantal events, niet gegradeerd.

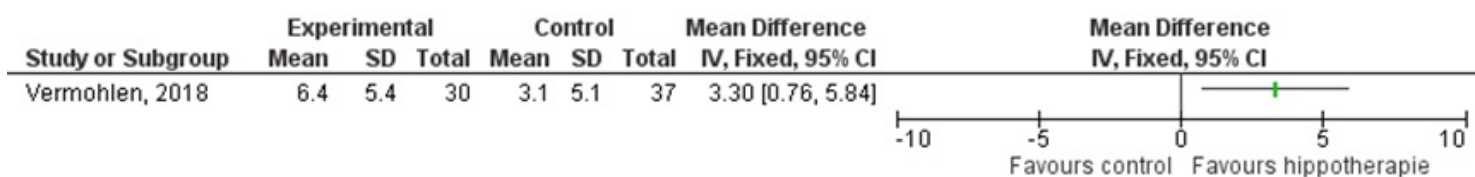
Hippotherapie

De interventie **hippotherapie** werd beschreven in 1 SR (Tholen, 2019). Hippotherapie is een beweeginterventie. De RCT van Vermöhlen (Tholen, 2019) vergeleek het effect van hippotherapie in combinatie met standaardzorg ten opzichte van enkel standaard zorg in patiënten met MS. Het idee achter hippotherapie is dat de bewegingen van de paardenrug worden overgebracht op het bekken van de patiënt. Deze beweging van de rug van het paard is vergelijkbaar met de bewegingen op het bekken als de loopbeweging in een patiënt. Door de constante afwisseling van aan- en ontspannen van de romp en bekenspijeren kan het evenwicht en de coördinatie worden getraind.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Balans

De resultaten van Vermöhlen (2018) worden weergegeven in figuur 20. Het verschil tussen de groepen is statistisch significant en klinisch relevant, in het voordeel van de interventiegroep.



Figuur 20 Uitkomstmaat balans (gemeten met de BBS) vergelijking interventie versus controle, rapportage van verschilcores
BBS = Berg Balance Scale.

Loopvaardigheid, loopsnelheid, functionele inspanningsvermogen en vallen

Deze componenten van de uitkomstmaat capaciteit werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

Deze uitkomstmaten werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

In 28 patiënten werd een totaal van 49 adverse events gerapporteerd tijdens de 12 weken durende interventie. In 13 patiënten van de interventiegroep (43%) werden 22 adverse events gerapporteerd ten opzichte van 15 patiënten uit de controlegroep (41%) met 27 adverse events. Drie van de 49 adverse events werden geclassificeerd als serieus adverse event omdat deze een ziekenhuisopname tot gevolg hadden. Dit betrof 1 patiënt uit de interventiegroep (3%) en 2 patiënten uit de controlegroep (5%). Deze ziekenhuisopnames waren niet toe te schrijven aan deelname aan de studie, maar aan terugval van MS of een infectie.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat balans is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blindering, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1

niveau). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten loopvaardigheid, loopsnelheid, functionele inspanningsvermogen en vallen is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor de uitkomstmaten prestatie en participatie is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

Ergometertherapie

De interventie ergometertraining werd beschreven in 1 SR (Tholen, 2019). De pilot-RCT van Briken (Tholen, 2019) vergeleek drie soorten ergometertraining (arm, roeien en fiets) met een wachtlijstcontroleconditie.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Functionele inspanningsvermogen

Briken (2014) rapporteerde niet genoeg gegevens om de resultaten in een forest plot weer te geven. De studie rapporteerde dat het verloop van het functionele inspanningsvermogen significant gunstiger was bij de condities arm- en fietsergometertraining, dan bij de controleconditie (arm ergometertraining: $p=0,003$; fiets ergometertraining: $p=0,005$). Het verschil tussen roei ergometertraininggroep en de controlegroep was niet significant verschillend.

Loopvaardigheid, loopsnelheid, balans en vallen

Deze componenten van de uitkomstmaat capaciteit werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

2-4. Prestatie, participatie en adverse events (belangrijke uitkomstmaten)

De uitkomstmaten werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionele inspanningsvermogen is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten loopvaardigheid, loopsnelheid, balans en vallen is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

2-4. Prestatie, participatie en adverse events (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor deze uitkomstmaten is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

Gecombineerde bewegingsinterventies

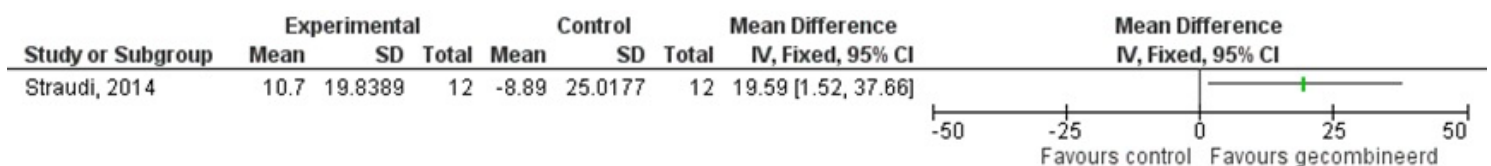
De interventie **gecombineerde bewegingsinterventies** werd beschreven in de SR van Tholen (2019). Onder deze categorie vallen trainingen die niet per se onder één van de categorieën vallen. Deze trainingen combineren bijvoorbeeld een training gericht op balans, functionele inspanningsvermogen en/of kracht.

Vijf verschillende RCT's werden beschreven in de RCT van Tholen (2019) waarbij de vergelijking werd gemaakt tussen het wel of niet invoeren van een gecombineerde bewegingsinterventie (Pau, 2018; Straudi, 2014; Learmonth, 2011; Sangelaji, 2016; Taracki, 2013). De RCT van Pau (2018) vergeleek een combinatie van kracht- en duurtraining ten opzichte van geen gestructureerde interventie bij patiënten met MS. De RCT van Straudi (2014) evalueerde een circuittraining (functionele inspanningsvermogen, kracht en stretchen) met een hoge intensiteit. De controlegroep ontving standaardzorg. De RCT van Learmonth (2011) vergeleek een groepstraining ten opzichte van standaard zorg. De RCT van Sangelaji (2016) vergeleek drie verschillende combinaties van oefeningen gericht op het verbeteren van het functionele inspanningsvermogen en krachtraining ten opzichte van een controlegroep die geen training ontving bij patiënten met MS. De RCT van Taracki (2013) vergeleek een groepstraining ten opzichte van geen training bij patiënten met MS.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Loopvaardigheid

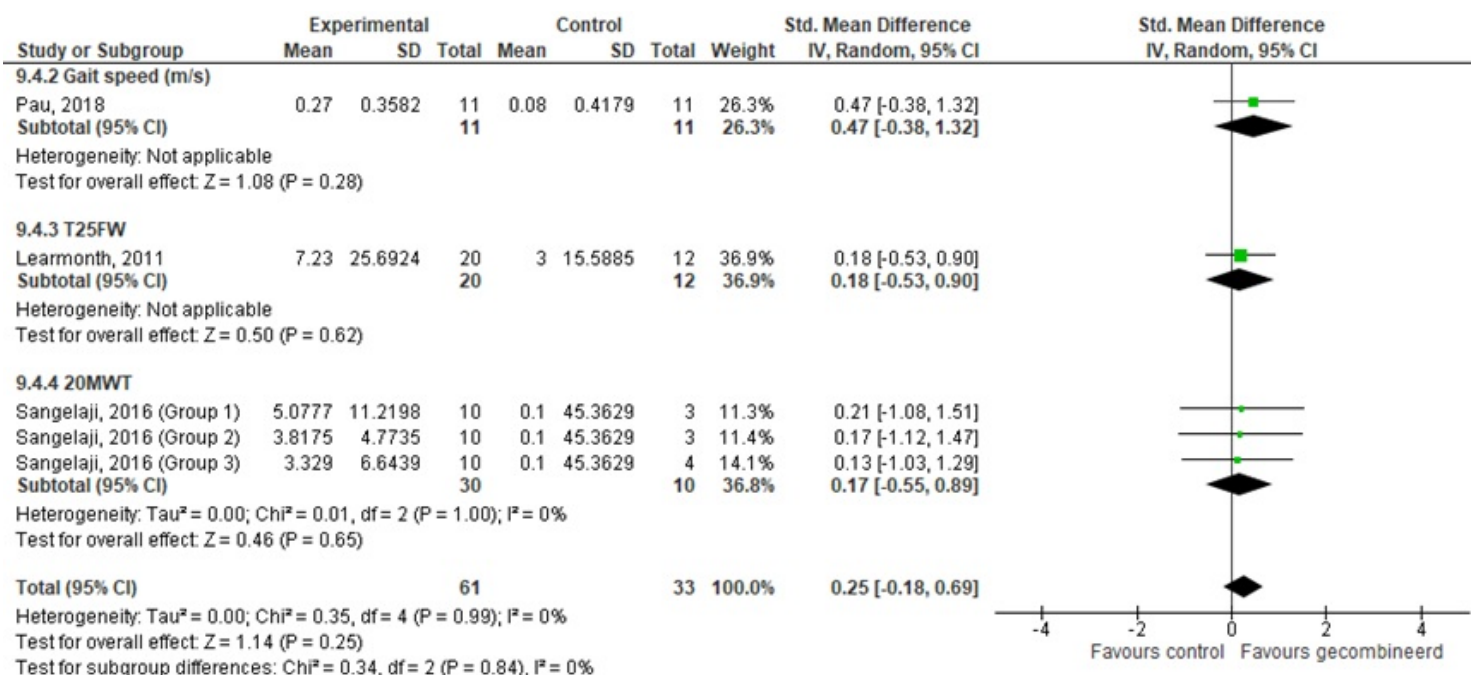
De resultaten van Straudi (2014) worden weergegeven in figuur 21. Er is een statistisch significant en klinisch relevant verschil tussen de groepen, in het voordeel van de interventiegroep.



Figuur 21 Uitkomstmaat loopvaardigheid (gemeten met de MSWS-12) vergelijking interventie versus controle, rapportage van verschillcores

Loopsnelheid

De resultaten van drie studies (Learmonth, 2011; Pau, 2018; Sangelaji, 2016) zijn weergegeven in figuur 22. Van Sangelaji (2016) zijn de resultaten van de 20MWT geïnccludeerd. Het verschil tussen de groepen is niet statistisch significant en niet klinisch relevant.

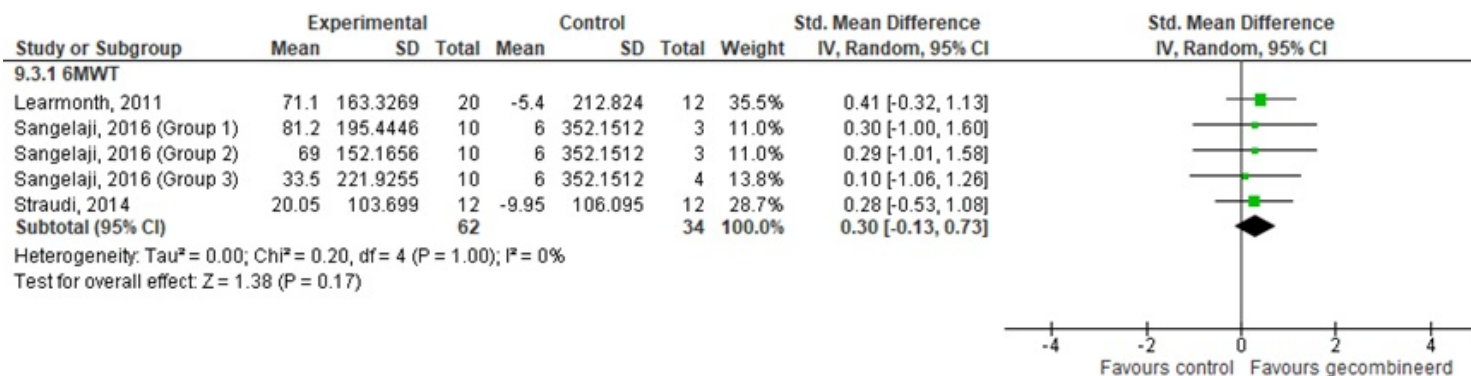


Figuur 22 Uitkomstmaat loopsnelheid (gemeten met de T25FW en 20MWT) vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van verschillscores

T25FW = Timed 25 Feet Walk test, 20MWT = 20 Meter Walk Test. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Functionele inspanningsvermogen

De resultaten van drie studies (Laermonth, 2011; Sangelaij, 2016; Straudi, 2014) zijn weergegeven in figuur 23. Het verschil tussen de groepen is niet statistisch significant en niet klinisch relevant.

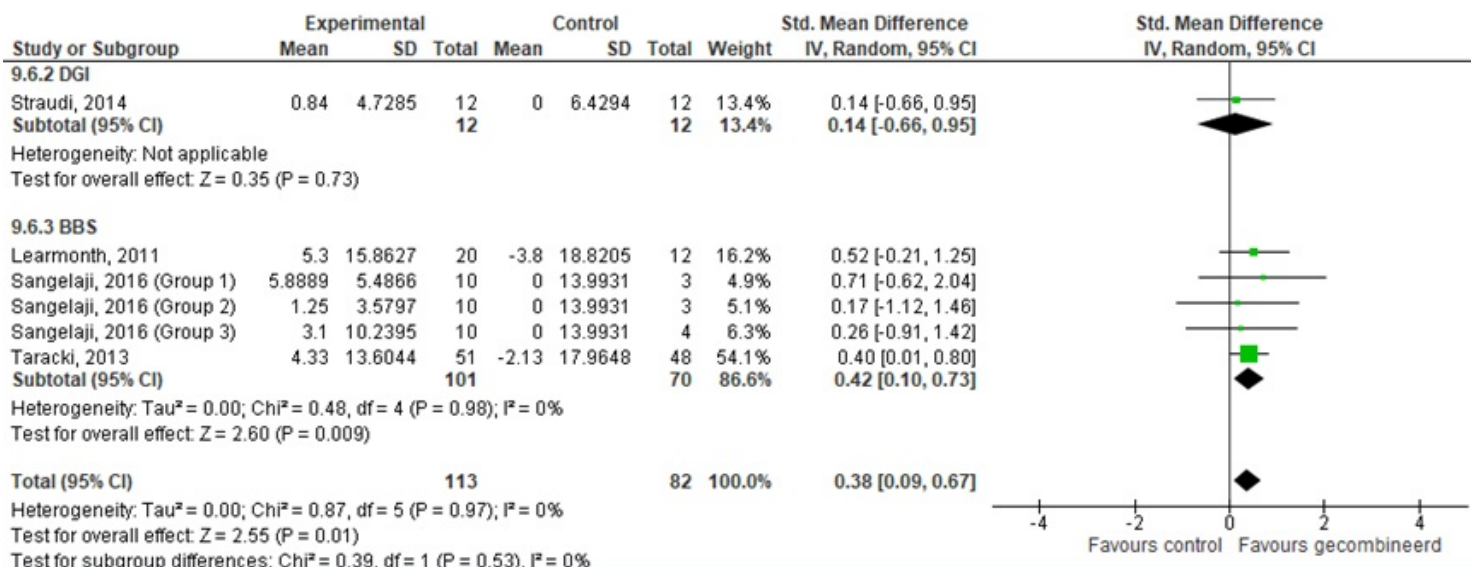


Figuur 23 Uitkomstmaat functionele inspanningsvermogen (gemeten met de 6MWT) vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van verschillscores

6MWT = 6 Minute Walk Test. Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Balans

De resultaten van vier studies op de Berg Balance Scale en de Dynamic Gait Index (Laermonth, 2014; Sangelaij, 2016; Straudi, 2014; Taracki, 2013) zijn weergegeven in figuur 24. Het verschil tussen de groepen is statistisch significant, maar niet klinisch relevant.



Figuur 24 Uitkomstmaat balans (gemeten met de DGI en BBS) vergelijking interventie versus controle, meta-analyse van verschillcores. BBS = Berg Balance Scale, DGI = Dynamic Gait Index
Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); ²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Vallen

De component vallen van de uitkomstmaat capaciteit werd niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

Deze uitkomstmaten werden niet gerapporteerd in de geselecteerde literatuur.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De RCT's van Taracki (2013) en Straudi (2014) rapporteerden geen adverse events tijdens de trainingen gedurende de studie voor zowel de interventiegroep als de controlegroep.

Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen binnen GRADE bij een therapeutische vraag op een hoge bewijskracht.

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat loopvaardigheid is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding, 1 niveau) en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie, 2 niveaus). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten loopsnelheid, functionele inspanningsvermogen en balans is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blinding, 1 niveau) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 niveau). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vallen is niet te beoordelen, omdat dit niet is onderzocht.

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor deze uitkomstmaten is niet te beoordelen, omdat deze niet zijn onderzocht.

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is in verband met het ontbreken van events niet gegradeerd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden werd een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de effectiviteit van trainingsinterventies gericht op het verminderen van loopproblemen bij patiënten met MS?

P: patiënten met MS;

I: trainingsinterventies gericht op het verminderen van loopproblemen;

C: standaardzorg, wachtlijst, geen behandeling;

O: loopcapaciteit (loopvaardigheid, loopsnelheid, functioneel inspanningsvermogen, balans en vallen), loopprestatie, participatie (participatievragenlijsten) en adverse events.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte loopcapaciteit een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en loopprestatie, participatie en adverse events voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De volgende meetinstrumenten werden gebruikt om de uitkomstmaat loopcapaciteit te bepalen:

- De loopvaardigheid: Functional Ambulatory Category (FAC) en 12-item MS walking scale (MSWS-12).
- De loopsnelheid: 10-Meter Walk Test (10MWT), Functional Ambulation Profile (FAP), Timed 25-Foot Walk test (T25FW), 20-Meter Timed Walking (20MWT) en 3-Minute Walking Speed (3MWS).
- Het functionele inspanningsvermogen: 2-Minute Walk Test (2MWT) en 6-Minute Walk Test (6MWT) gebruikt.
- De gangzekerheid/balans: Berg Balance Scale (BBS), 4-Step Square Test (FSST), Timed Up and Go test (TUG), Dynamic Gait Index (DGI), 5-Time Sit-To-Stand-Test (5STS), Timed Chair Stand test (TCS), Flamingo Stand Test (FST), Activity-specific Balance Confidence scale (ABC), Functional Reach Test (FRT) en Single Leg Stance (SLS) gebruikt.
- Vallen: Falls Efficacy Scale-International (FES-I), number of falls.

De loopprestatie werd in kaart gebracht met stappentellers en/of gevalideerde vragenlijsten.

De werkgroep definieerde de overige uitkomstmaten niet a priori, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde een verschil van 0,5 standardized mean difference (SMD) en een verschil van 0,5 SD tussen de groepen als een klinisch relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

Door de werkgroep werd besloten om gebruik te maken van de systematische literatuuranalyse die is gerapporteerd in een recente Duitse richtlijn met betrekking tot de verbetering van mobiliteit in patiënten met MS (Tholen, 2019). Deze literatuuranalyse is aangevuld met studies die zijn verschenen tussen 2018 en 24-10-2019. Hiervoor is in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) met relevante zoektermen gezocht naar systematische review en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Deze aanvullende literatuurzoekactie leverde 84 RCT's op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Betrof een RCT's waarin patiënten met MS participeerden.
- Bevat een trainingsinterventie gericht op de verbetering van het lopen welke ook genoemd wordt in Tholen (2019): robot-geassisteerde looptraining, conventionele loopbandtraining, virtual reality, pilates, gecombineerde bewegingsinterventies, krachttraining, balustraining, whole body vibration, training volgens oosterse filosofie (yoga, tai-chi), bewegingsvisualisatie, hippotherapie en ergometertraining.
- Bevat een controleconditie bestaande uit standaardzorg of geen trainingsinterventie.
- Er zijn tenminste tien patiënten per studie-arm geïncludeerd.
- Minimaal één van de uitkomstmaten zoals in Tholen (2019) en bovenstaande PICO zijn gebruikt.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 32 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 26 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Uiteindelijk werden zes studies definitief geselecteerd en gebruikt ter aanvulling van de systematische review van Tholen (2019). Indien de review van Tholen (2019) het verschil tussen de groepen niet rapporteert, of er te weinig gegevens waren om de resultaten in een forest plot weer te geven, werd de originele studie geraadpleegd.

Resultaten

Eén systematische review (Tholen, 2019) en zes RCT's (Arntzen, 2019; Callesen, 2019; Cattaneo, 2018; Duff, 2018; Tramontano, 2018; Young, 2019) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Afrasiabifar, A., Karami, F., & Najafi Doulatabad, S. (2018). Comparing the effect of Cawthorne-Cooksey and Frenkel exercises on balance in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 32(1), 57–65. <https://doi.org/10.1177/0269215517714592>.
- Arntzen, E. C., Straume, B., Odeh, F., Feys, P., & Normann, B. (2020). Group-based, individualized, comprehensive core stability and balance intervention provides immediate and long-term improvements in walking in individuals with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy*, 25(1), e1798. <https://doi.org/10.1002/pri.1798>
- Briken, S., Gold, S. M., Patra, S., Vettorazzi, E., Harbs, D., Tallner, A., Ketels, G., Schulz, K. H., & Heesen, C. (2014). Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(3), 382–390. <https://doi.org/10.1177/1352458513507358>.
- Callesen, J., Cattaneo, D., Brincks, J., Kjeldgaard Jørgensen, M. L., & Dalgas, U. (2019). How do resistance training and balance and motor control training affect gait performance and fatigue impact in people with multiple sclerosis? A randomized controlled multi-center study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1352458519865740. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/1352458519865740>
- Carling, A., Forsberg, A., Gunnarsson, M., & Nilsagård, Y. (2017). CoDuSe group exercise programme improves balance and reduces falls in people with multiple sclerosis: A multi-centre, randomized, controlled pilot study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(10), 1394–1404. <https://doi.org/10.1177/1352458516677591>.
- Duff, W., Andrushko, J. W., Renshaw, D. W., Chilibeck, P. D., Farthing, J. P., Danielson, J., & Evans, C. D. (2018). Impact of Pilates Exercise in Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *International journal of MS care*, 20(2), 92–100. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2017-066>
- Escudero-Uribe, S., Hochsprung, A., Heredia-Camacho, B., & Izquierdo-Ayuso, G. (2017). Effect of Training Exercises Incorporating Mechanical Devices on Fatigue and Gait Pattern in Persons with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Physiotherapy Canada. Physiotherapie Canada*, 69(4), 292–302. <https://doi.org/10.3138/ptc.2016-19>.
- Gervasoni, E., Cattaneo, D., & Jonsdottir, J. (2014). Effect of treadmill training on fatigue in multiple sclerosis: a pilot study. *International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation*, 37(1), 54–60. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000034>
- Hebert, J. R., Corboy, J. R., Manago, M. M., & Schenkman, M. (2011). Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial. *Physical therapy*, 91(8), 1166–1183. <https://doi.org/10.2522/ptj.20100399>
- Kang, H., Lu, J., & Xu, G. (2016). The effects of whole body vibration on muscle strength and functional mobility in persons with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 7, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.02.008>
- Kantele, S., Karinkanta, S., & Sievänen, H. (2015). Effects of long-term whole-body vibration training on mobility in patients with multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the neurological sciences*, 358(1-2), 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.357>.
- Kjølhede, T., Vissing, K., de Place, L., Pedersen, B. G., Ringgaard, S., Stenager, E., Petersen, T., & Dalgas, U. (2015). Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(5), 599–611. <https://doi.org/10.1177/1352458514549402>
- Learmonth, Y. C., Paul, L., Miller, L., Mattison, P., & McFadyen, A. K. (2012). The effects of a 12-week leisure centre-based, group exercise intervention for people moderately affected with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. *Clinical rehabilitation*, 26(7), 579–593. <https://doi.org/10.1177/0269215511423946>.
- Nilsagård, Y. E., Forsberg, A. S., & von Koch, L. (2013). Balance exercise for persons with multiple sclerosis using Wii games: a randomised, controlled multi-centre study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(2), 209–216. <https://doi.org/10.1177/1352458512450088>.
- Pau, M., Corona, F., Coghe, G., Marongiu, E., Loi, A., Crisafulli, A., Concu, A., Galli, M., Marrosu, M. G., & Cocco, E. (2018). Quantitative assessment of the effects of 6 months of adapted physical activity on gait in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Disability and rehabilitation*, 40(2), 144–151. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1244291>.
- Prosperini, L., Fortuna, D., Gianni, C., Leonardi, L., Marchetti, M. R., & Pozzilli, C. (2013). Home-based balance training using the Wii balance board: a randomized, crossover pilot study in multiple sclerosis. *Neurorehabilitation and neural repair*, 27(6),

516–525. <https://doi.org/10.1177/1545968313478484>

Robinson, J., Dixon, J., Macsween, A., van Schaik, P., & Martin, D. (2015). The effects of exergaming on balance, gait, technology acceptance and flow experience in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*, 7, 8. <https://doi.org/10.1186/s13102-015-0001-1>.

Sangelaji, B., Kordi, M., Banihashemi, F., Nabavi, S. M., Khodadadeh, S., & Dastoorpoor, M. (2016). A combined exercise model for improving muscle strength, balance, walking distance, and motor agility in multiple sclerosis patients: A randomized clinical trial. *Iranian journal of neurology*, 15(3), 111–120.

Seebacher, B., Kuisma, R., Glynn, A., & Berger, T. (2017). The effect of rhythmic-cued motor imagery on walking, fatigue and quality of life in people with multiple sclerosis: A randomised controlled trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(2), 286–296. <https://doi.org/10.1177/1352458516644058>.

Straudi, S., Martinuzzi, C., Pavarelli, C., Sabbagh Charabati, A., Benedetti, M. G., Foti, C., Bonato, M., Zancato, E., & Basaglia, N. (2014). A task-oriented circuit training in multiple sclerosis: a feasibility study. *BMC neurology*, 14, 124.

<https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-124>.

Tarakci, E., Yeldan, I., Huseyinsinoglu, B. E., Zenginler, Y., & Eraksoy, M. (2013). Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 27(9), 813–822. <https://doi.org/10.1177/0269215513481047>.

Tholen, R., Dettmers, T., Henze, T., Höthker, S., Flachenecker, P., Lamprecht, S., Sailer, M., Tallner, A., Vaney, C., *Bewegungstherapie zur Verbesserung der Mobilität von Patienten mit Multipler Sklerose. Konsensusfassung für die S2e-Leitlinie der DGNR in Zusammenarbeit mit Physio Deutschland – Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V. Neurol Rehabil 2019; 25 (1): 3-40.*

Tramontano, M., Martino Cinnera, A., Manzari, L., Tozzi, F. F., Caltagirone, C., Morone, G., Pompa, A., & Grasso, M. G. (2018). Vestibular rehabilitation has positive effects on balance, fatigue and activities of daily living in highly disabled multiple sclerosis people: A preliminary randomized controlled trial. *Restorative neurology and neuroscience*, 36(6), 709–718.

<https://doi.org/10.3233/RNN-180850>.

Vermöhlen, V., Schiller, P., Schickendantz, S., Drache, M., Hussack, S., Gerber-Grote, A., & Pöhlau, D. (2018). Hippotherapy for patients with multiple sclerosis: A multicenter randomized controlled trial (MS-HIPPO). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(10), 1375–1382. <https://doi.org/10.1177/1352458517721354>.

Young, H. J., Mehta, T. S., Herman, C., Wang, F., & Rimmer, J. H. (2019). The Effects of M2M and Adapted Yoga on Physical and Psychosocial Outcomes in People With Multiple Sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 100(3), 391–400. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.06.032>.

Zhang, J., Yu J., Tang, X., Yang, F., Kang, Y., Zhang, C., Wang, P., (2017). Does whole-body vibration have benefits in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal Clinical Experimental Medicine*, 10(7):9996-10009.

Behandeling van dysartrie bij MS

Uitgangsvraag

Hoe dient dysartrie bij patiënten met MS behandeld te worden?

Aanbeveling

Voor verwijzers

Overweeg om patiënten met MS-gerelateerde dysartrie te verwijzen naar een logopedist, die affiniteit heeft met de aandoening, lid is van een netwerk voor neurologische aandoeningen en gerelateerde scholing heeft gevolgd.

Voor logopedisten

Overweeg daar waar geen MS-specifieke kennis voorhanden is, samen te werken met gespecialiseerde centra of MS netwerken.

Betrek zo nodig andere disciplines (bijvoorbeeld psycholoog, fysiotherapeut en/of ergotherapeut) bij de behandeling.

Gebruik een dysartrieonderzoek om in kaart te brengen welke modaliteit van het spreken is aangedaan en om de ernst van de dysartrie vast te stellen. Bepaal de invloed van de dysartrie op het dagelijks leven.

Behandel de modaliteit die de verstaanbaarheid het meest beïnvloedt of die de patiënt als het meest hinderlijk ervaart. Men kan kiezen voor de volgende benaderingen of een combinatie daarvan:

- Herstelgericht: Wanneer men verwacht dat er herstel mogelijk is;
- Compensatie- en aanpassingsgericht: Wanneer iemand baat heeft bij aanpassingen in de omgeving of een communicatiehulpmiddel of het aanleren van gedragstechnieken.

Evalueer regelmatig met de patiënt en/of diens naasten/systeem of de behandeling effect heeft, en niet tot (toenemende) vermoeidheid leidt.

Geef voorlichting en praktische adviezen aan de patiënt en diens naasten/systeem om de verstaanbaarheid en ondersteuning in de praktijk te verbeteren.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is slechts één studie gevonden, en de bewijskracht van de literatuur is beperkt. De gevonden studie van Tjaden (2014) onderzocht het effect van een eenmalige instructie op de communicatie op dat moment. Er is niet onderzocht welk effect het aanleren van deze instructie op de dagelijkse communicatie heeft. Er ligt hier duidelijk een kennislacune.

Hoewel er dus amper wetenschappelijk bewijs is voor de werkzaamheid van potentiële interventies bij

patiënten met MS, is het gezien de impact van dysartrie wel belangrijk om deze patiënten een behandeling te kunnen aanbieden. Men zou hiervoor kunnen denken aan niet MS-specifieke interventies. Het onderstaande is gebaseerd op expert opinie.

Aangezien dysartrie bij elke persoon met MS zich anders manifesteert, is er geen interventie die voor elke patiënt van toepassing is. De interventie hangt af van de oorzaak, het type en de ernst en de gevolgen van de dysartrie. De behandelopties kunnen onderverdeeld worden in twee verschillende benaderingen: herstelgerichte benadering en compensatie- en aanpassingsgerichte benadering. De herstelgerichte benadering focust op spraakverstaanbaarheid, natuurlijkheid van de spraak en efficiëntie. De logopedist zal eerst moeten onderzoeken welke modaliteiten van het spreken (ademhaling, articulatie, fonatie, prosodie en resonantie) zijn aangetast middels een dysartrieonderzoek (zoals het Nederlands dysartrieonderzoek Volwassenen (NDO-V) of Nederlands spraakverstaanbaarheidsonderzoek (NSVO)). Ook zal de logopedist de invloed van de dysartrie op het dagelijks leven moeten meten middels een vragenlijst (zoals de Spraak Handicap Index (SHI) of Voice Handicap Index (VHI)). De behandeling zal zich dan, in overleg met de patiënt, richten op de modaliteit van het spreken die het meest hindert of die de patiënt als meest hinderlijk ervaart. Er is een veelvoud aan verschillende behandelingen mogelijk. Men kan bijvoorbeeld denken aan resonansoefeningen, oefeningen voor stemplooi-sluiting en oefeningen voor pittige articulatie. Hiervoor zijn verschillende therapieboeken en behandelprogramma's ontwikkeld. Er is echter nog weinig wetenschappelijke evidentie voor deze behandelingen.

De compensatie- en aanpassingsgerichte benadering bestaat uit het aanleren van gedragstechnieken aan zowel spreker als luisteraar, het inzetten van communicatiehulpmiddelen en het aanpassen van de omgeving. Door ook het systeem van de patiënt gedragstechnieken aan te leren, kan de patiënt ondersteund worden in de communicatie. Voorbeelden van aan te leren gedragstechnieken zijn het toepassen van oogcontact, ademdosering, tempovertraging, luider spreken en woorduitstempeling. Bij communicatiehulpmiddelen kan gedacht worden aan stemversterkers, plaatjes, tekst, dynamische systemen en software. Ook op de werkplek dienen aanpassingen gedaan worden om de gevolgen van dysartrie te beperken.

De ervaring van de werkgroep is dat een herstelgerichte benadering vaak meer van toepassing is in de beginfase van de ziekte, terwijl bij vermindering van de cognitieve mogelijkheden en instrueerbaarheid van de patiënt een compensatie- en aanpassingsgerichte benadering over het algemeen genomen beter aansluit bij de mogelijkheden van de patiënt.

Tijdige evaluatie van de behandeling is belangrijk, zodat de behandeling waar nodig aan de hulpvraag kan worden aangepast. Daarnaast dient er ook aandacht te zijn voor psycho-educatie; welke factoren kunnen de communicatie beïnvloeden en hoe kan je hier mee omgaan om communicatie succesvol te maken? Denk hierbij aan het behouden van energie en het minimaliseren van vermoeidheid. Zo kan bijvoorbeeld het advies zijn belangrijke gesprekken in de ochtend te plannen en rekening te houden met omgevingsfactoren zoals stoorlawaai en oogcontact.

Het is regelmatig van belang dat de MS-patiënt met dysartrie interdisciplinair behandeld wordt. Daar lichaamshouding en ademhaling grote invloed hebben op het spreken, zal in samenwerking met een fysiotherapeut/ergotherapeut gekeken moeten worden naar een optimale lichaamshouding. De psycholoog

kan uitspraken doen over de leerbaarheid van de patiënt met MS en dus over de mogelijkheid om gedragstechnieken aan te leren. Bij het inzetten van een communicatiehulpmiddel wordt samenwerking met ergotherapie geadviseerd voor onder andere hantering en eventuele plaatsing van het hulpmiddel. Daarnaast kan het nodig zijn samen met arts (huisarts, revalidatiearts, neuroloog of specialist ouderengeneeskunde) of verpleegkundige de invloed van medicatie op de dysartrie te bespreken en eventueel aan te passen. Bij problemen in de arbeidsparticipatie door dysartrie, dient de bedrijfsarts of arboverpleegkundige betrokken te worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor een patiënt is het belangrijk zich goed te kunnen uiten met zo min mogelijk inspanning. Het verdient de voorkeur dat patiënten gezien worden door een logopedist die veel kennis en ervaring heeft van neurologische aandoeningen bij volwassenen. Logopedie betreft verzekerde zorg. De behandeling kan op indicatie van verwijzer aan huis plaatsvinden.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen kosteneffectiviteitsstudies uitgevoerd. Sinds enige tijd is het mogelijk om een lange logopedische zitting aan te vragen voor mensen met chronische neurologische aandoeningen. Deze lange zitting is nodig om patiënten met MS goed te kunnen behandelen. Zoals hierboven aangegeven betreft logopedie verzekerde zorg. Er worden voor dit aspect geen bezwaren verwacht die van invloed zijn op de besluitvorming.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De ervaring van de werkgroep is dat patiënten nog wel eens bij logopedisten komen die weinig ervaring hebben met volwassen mensen met neurologische aandoeningen. Er is dan een risico dat behandeling weinig effect heeft, doordat de logopedist het verloop van de ziekte en bijpassende beïnvloedende factoren onvoldoende kent. Zo kan de logopedist bijvoorbeeld de cognitieve mogelijkheden van de patiënt over- of onderschatten, onvoldoende rekening houden met factoren als vermoeidheid of te laat starten met het aanvragen van een communicatiehulpmiddel. Bij voorkeur wordt de MS-patiënt verwezen naar een logopedist die affiniteit heeft met de aandoening, lid is van een netwerk voor neurologische aandoeningen en gerelateerde scholing heeft gevolgd.

Een logopedist met weinig ervaring zou gecoacht kunnen worden door een ervaren logopedist, zodat de patiënt zorg van dichtbij kan ontvangen.

Er worden verder geen problemen op het gebied van de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie verwacht.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij ongeveer 45% van de patiënten met MS komt dysartrie voor (Hartelius, 2000). Dysartrie heeft een negatieve invloed op kwaliteit van leven van de MS-patiënt, vooral binnen sociale en arbeidsparticipatie (Piacentini, 2014). Op dit moment worden veel patiënten met MS met dysartrie niet behandeld, terwijl zij zelf of hun omgeving wel problemen ervaren. Er is geen duidelijkheid of eenduidig advies over hoe dysartrie bij

MS behandeld moet worden. Er is bijgevolg veel praktijkvariatie in het handelen van logopedisten. Wanneer zet je welke behandeling in? Zijn er punten waar je je bij MS specifiek op moet richten? Voor welke behandelingen is er evidentie?

Conclusies

1. Verstaanbaarheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat de verstaanbaarheid van patiënten met MS zoals gescoord door luisteraars beter is als zij proberen luider en/of duidelijker dan gewoonlijk te praten. De verstaanbaarheid is mogelijk even goed als gewoonlijk als men langzamer probeert te praten. Of de verschillen ook klinisch relevant zijn, is onduidelijk. <i>Bronnen: (Tjaden, 2014)</i>
-----------------------	---

2. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Er is geen conclusie mogelijk voor de uitkomstmaat 'Kwaliteit van leven'. Er zijn geen data beschikbaar.
--------------------	--

3. Ernst dysartrie (belangrijke uitkomstmaat)

Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat de dysartrie ernstiger wordt ingeschat door luisteraars wanneer patiënten met MS langzamer probeerden te praten dan gewoonlijk. Duidelijker en/of luider praten lijkt geen verschil te maken ten opzichte van habituele spraak. Het is echter onduidelijk of deze bevindingen klinisch relevant zijn. <i>Bronnen: (Tjaden, 2014)</i>
-----------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studie

Tjaden (2014), een Amerikaanse studie naar de verstaanbaarheid en ernst van de dysartrie waaraan 100 luisteraars en 78 sprekers hebben deelgenomen. Voor alle sprekers en luisteraars was Amerikaans Engels de moedertaal. Onder de sprekers waren 32 gezonden, 16 mensen met de ziekte van Parkinson en 30 patiënten met MS. Alleen de resultaten van de patiënten met MS (10 mannen, gemiddelde (SD) leeftijd: 50 jaar (12 jaar), gemiddelde (SD) tijd sinds diagnose: 14 (11) jaar) worden hier gepresenteerd. Zie voor de overige patiëntkarakteristieken de evidence tabel.

Voor de sprekers waren er vier (eenmalige) condities: 1) één conditie waarin de patiënten 25 'Harvard Psychoacoustic Sentences' van zeven tot negen woorden op de gewoone manier hardop voorlezen; 2) één conditie waarin men de instructie kreeg om deze zinnen twee keer zo luid als normaal op te lezen; 3) één conditie waarin men de instructie kreeg om deze zinnen langzamer dan normaal op te lezen; en 4) één conditie waarin men de instructie kreeg om deze zinnen twee keer zo duidelijk als normaal op te lezen. Van de 25 zinnen werden er uiteindelijk 10 gebruikt.

Men begon altijd met de eerste conditie (gewoone manier van oplezen van de zinnen), de volgorde van de

overige condities verschilden; er waren vijf vastgestelde volgorden en patiënten werd gerandomiseerd naar één van deze volgorden. Daarnaast werden de zinnen in een random volgorde opgenomen. Na elke conditie volgde een gesprek met de spreker om *carryover* effecten tussen de condities te voorkomen.

De opgenomen zinnen van de 78 deelnemers werden gemixt met '*multitalker babble*'. Alle zinnen werden vervolgens samengenomen (*gepooled*) en verdeeld in tien sets, waarbij elke set tenminste één zin van elke deelnemer bevatte. Elke set werd door vijf luisteraars beoordeeld.

De helft van de luisteraars (n=50) scoorde de ernst van de dysartrie (hoe natuurlijk de spraak klinkt en prosodie) en de andere helft de verstaanbaarheid. Alleen de scores van luisteraars (n=29 voor ernst van de dysartrie; en 35 voor de verstaanbaarheid) met een intrarater betrouwbaarheid $\geq 0,7$ werden geïncludeerd in de data-analyse.

Resultaten

1. Verstaanbaarheid (cruciale uitkomstmaat)

Tjaden (2014) rapporteerde dat de verstaanbaarheid van zinnen waarbij de patiënt de instructie had gehad om luider of extra duidelijk te spreken statistisch significant beter was dan de verstaanbaarheid van zinnen waarbij men 'gewoon' of langzamer had geprobeerd te spreken. De scores voor verstaanbaarheid waren niet statistisch significant verschillend tussen de 'luide conditie' en de 'duidelijke conditie' en tussen de 'gewone conditie' en de 'langzame conditie'. In tabel 1 zijn de resultaten voor de verstaanbaarheid per conditie zoals gerapporteerd door Tjaden (2014) weergegeven.

Tabel 1 Verstaanbaarheid van patiënten met MS (Tjaden, 2014)

Gewoonlijk, gemiddeld (SD)	Luid, gemiddeld (SD)	Duidelijk, gemiddeld (SD)	Langzaam, gemiddeld (SD)
0,36 (0,21)	0,25 (0,20)	0,29 (0,22)	0,37 (0,23)

Range scores = 0 tot 1, hogere waarden geven slechtere scores aan.

2. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Tjaden (2014) heeft geen gegevens over kwaliteit van leven gerapporteerd.

3. Ernst dysartrie (belangrijke uitkomstmaat)

Tjaden (2014) rapporteerde dat luisteraars de ernst van de dysartrie erger hadden ingeschat voor die zinnen waarbij de instructie was geweest om deze langzamer uit te spreken. Er werden verder geen statistisch significante verschillen gevonden. In tabel 2 zijn de resultaten voor de ernst van de dysartrie per conditie zoals gerapporteerd door Tjaden (2014) weergegeven.

Tabel 2 Ernst van de dysartrie bij patiënten met MS (Tjaden, 2014)

Gewoonlijk, gemiddeld (SD)	Luid, gemiddeld (SD)	Duidelijk, gemiddeld (SD)	Langzaam, gemiddeld (SD)
0,41 (0,22)	0,35 (0,18)	0,47 (0,18)	0,58 (0,16)

Range scores = 0 tot 1, hogere waarden geven slechtere scores aan.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven kan niet worden gegradeerd wegens het ontbreken van data.

Bij therapeutische vragen beginnen RCT's op een hoge bewijskracht en observationele studies op een lage bewijskracht. Echter de geïncludeerde studie voldoet niet zozeer aan het reguliere design van een RCT of observationele studie, maar is meer experimenteel van aard. Op dit moment is er nog geen GRADE-methodiek voor dergelijke studies ontwikkeld. We kiezen daarom om te beginnen bij een hoge bewijskracht. De bewijskracht voor de uitkomstmaten verstaanbaarheid en ernst dysartrie zijn met twee niveaus verlaagd gezien de ernstige indirectheid (de interventie was eenmalig, het is onduidelijk of de resultaten vertaald kunnen worden naar een langer durende interventie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). De uiteindelijke bewijskracht komt uit op laag.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

P: patiënt met MS en dysartrie;

I: interventies gericht op dysartrie, zoals training van ademhaling, articulatie, prosodie, resonantie, verstaanbaarheid, inzet van communicatiehulpmiddelen en/of psycho-educatie;

C: gebruikelijke zorg, wachtlijstcontrole, geen behandeling;

O: verstaanbaarheid, kwaliteit van leven, ernst dysartrie.

Patiëntenpopulatie

De werkgroep achtte het van belang dat in de geïncludeerde studies patiënten met dysartrie zijn geïncludeerd. De werkgroep heeft 'dysartrie' hierbij niet a priori gedefinieerd, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte verstaanbaarheid een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en de kwaliteit van leven en de ernst van de dysartrie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

Verstaanbaarheid: Zoals bepaald met een VAS of een andere gevalideerde vragenlijst.

Kwaliteit van leven: Zoals bepaald met behulp van de Spraak Handicap Index of Voice Handicap Index.

Ernst dysartrie: De werkgroep definieerde de uitkomstmaat 'ernst dysartrie' niet a priori, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde een verschil van 0,5 standaarddeviatie als een klinisch relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Elsevier) is op 23 augustus 2019 met relevante

zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerde studies (RCT's) en observationele studies die zijn verschenen na januari 2000. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 198 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie en risk of bias beoordeling beschikbaar), gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek of observationeel vergelijkend onderzoek waarin een vergelijking werd gemaakt tussen 1) een interventie gericht op de ademhaling, articulatie, prosodie, resonantie, verstaanbaarheid of het inzetten van communicatiehulpmiddelen en/of psycho-educatie en 2) gebruikelijke zorg, wachtlijstcontroleconditie of geen behandeling bij patiënten met MS en dysartrie. Daarnaast moest ten minste één van bovenstaande uitkomsten zijn geïncludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie vijf studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens vier studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en één studie geïncludeerd.

Resultaten

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van de geïncludeerde studie zijn opgenomen in de evidencetabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Hartelius, L., Runmarker, B., & Andersen, O. (2000). Prevalence and characteristics of dysarthria in a multiple-sclerosis incidence cohort: relation to neurological data. *Folia phoniatica et logopaedica : official organ of the International Association of Logopedics and Phoniatics (IALP)*, 52(4), 160–177.

Piacentini, V., Mauri, I., Cattaneo, D., Gilardone, M., Montesano, A., & Schindler, A. (2014). Relationship between quality of life and dysarthria in patients with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 95(11), 2047–2054.

<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.04.023>.

Tjaden K, Wilding GE. Effect of rate reduction and increased loudness on acoustic measures of anticipatory coarticulation in multiple sclerosis and Parkinson's disease. *J Speech Lang Hear Res*. 2005 Apr;48(2):261-77. doi: 10.1044/1092-4388(2005/018). PMID: 15989391.

Behandeling van dysfagie bij MS

Uitgangsvraag

Hoe dienen slikproblemen bij patiënten met MS behandeld te worden?

Aanbeveling

Voor verwijzers, logopedisten en diëtisten

Geef bij ernstige slikstoornissen tijdig uitleg over de optie om sondevoeding te gebruiken en de mogelijkheid om daarnaast nog te eten en drinken. Bespreek de risico's met de patiënt van het blijven eten en drinken, wanneer het slikken niet meer veilig is.

Wees alert op mogelijke gevolgen/complicaties bij slikproblemen zoals (aspiratie)pneumonieën.

Wees alert op ondervoeding en inventariseer hoeveel moeite het de patiënt kost om tot volwaardige intake te komen.

Voor verwijzers

Overweeg om patiënten met MS-gerelateerde slikproblemen te verwijzen naar een logopedist, die affiniteit heeft met de aandoening, lid is van een netwerk voor neurologische aandoeningen en gerelateerde scholing heeft gevolgd.

Verwijs naar de diëtist bij slikklachten, bij (dreigende) ondervoeding en/of wanneer de voedingsconsistentie aangepast dient te worden, zodat beoordeling van de voedingstoestand plaats kan vinden en adviezen omtrent een gevarieerde en volwaardige voeding passend binnen de consistentieadviezen die zijn opgesteld door de logopedist gegeven kunnen worden.

Voor logopedisten

Overweeg daar waar geen MS-specifieke kennis voorhanden is, samen te werken met gespecialiseerde centra of MS netwerken.

Betrek andere disciplines (bijvoorbeeld psycholoog, fysiotherapeut en/of ergotherapeut) bij de behandeling.

Gebruik bij voorkeur een objectief slikonderzoek als 'flexibele endoscopische evaluatie van het slikken'(EES) of slikvideo om de aard en ernst van de slikproblemen vast te stellen.

Pas compensatiestrategieën toe en pas voedingsconsistenties aan zoals beschreven in de richtlijn Orofaryngeale dysfagie.

Overweeg hiernaast een functiegericht sliktrainingsprogramma indien men verwacht dat er herstel mogelijk is en de patiënt in staat is intensief te oefenen (cognitief en fysiek). Zie ook de richtlijn Orofaryngeale dysfagie.

Monitor of de behandeling effect heeft, en niet tot (toenemende) vermoeidheid leidt.

Geef voorlichting en praktische adviezen aan de patiënt en diens naasten/systeem om de therapietrouw te verbeteren.

Voor diëtisten

Behandel ondervoeding door het handhaven/verbeteren van de voedingstoestand en/of het voorkomen van verdere verslechtering van de voedingstoestand. Overleg met de logopedist over consistentieaanpassing en pas daar het advies op aan.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er zijn slechts drie studies gevonden, en de bewijskracht van de literatuur is beperkt. Het is onduidelijk welke behandelingen effectief zijn in het verbeteren van slikproblemen (dysfagie) bij patiënten met MS. Er is dus weinig evidentie beschikbaar voor de behandeling van slikproblemen bij MS.

Omdat een belangrijk deel van de logopedische interventies bij meerdere diagnosegroepen toepasbaar is en de impact van dysfagie erg groot kan zijn voor de patiënt, is onderzocht of er andere richtlijnen zijn die bij de behandeling van slikproblemen bij patiënten met MS gebruikt kunnen worden.

In de (generieke) richtlijn Orofaryngeale dysfagie (NVKNO, 2017) staat beschreven hoe de logopedische behandeling van dysfagie vormgegeven dient te worden. Er wordt binnen de behandeling een onderscheid gemaakt tussen aanpassingen (compensatiestrategieën en voedingsconsistenties) en functiegerichte sliktrainingsprogramma's. Ter ondersteuning van een functiegericht trainingsprogramma zou gekozen kunnen worden voor neuromusculaire elektrostimulatie. Deze techniek is echter nog in ontwikkeling en er is nog onvoldoende evidentie voor. De patiënt zal goed geïnformeerd moeten worden over de verwachte meerwaarde van deze techniek. Alle patiënten met slikproblemen komen in aanmerking voor (tijdelijke) aanpassingen. De richtlijn raadt aan tevens intensieve sliktraining toe te passen bij patiënten met een naar verwachting herstellende dysfagie. Dit zou van toepassing kunnen zijn bij patiënten met MS na een schub. Niet voor elke MS-patiënt is een functiegericht trainingsprogramma een optie. Dit hangt mede af van de mate en snelheid waarin de patiënt herstelt van een training. Het doen van slikoefeningen kan het risico geven dat de slikklachten (tijdelijk) verergeren. Zo zou het voor de patiënt nodig kunnen zijn om een periode direct aansluitend aan een sliktraining een bepaalde onveilige voedingsconsistentie te vermijden, terwijl de patiënt herstelt van de training. Voor sommige patiënten met MS is intensieve sliktraining te belastend. Tevens is niet iedere MS-patiënt door cognitieve problematiek in staat om het geleerde zelfstandig toe te passen en te onderhouden (zonder externe begeleiding). De ervaring van de werkgroep is dat een functiegericht sliktrainingsprogramma vaak meer van toepassing is in de beginfase van de ziekte, terwijl mensen met gevorderde MS eerder alleen toegewezen zijn op aanpassingen. Er zal per individuele patiënt bekeken moeten worden waar de behandeling uit dient te bestaan, afhankelijk van de klachten en symptomen. Het is van belang dat het systeem/naasten bij de behandeling worden betrokken in verband met inzicht en motivatie om aanpassingen te blijven volgen en strategieën te blijven toepassen.

Wanneer de patiënt onvoldoende intake heeft of te veel moeite heeft met intake, dient sondevoeding om bij te voeden besproken te worden. De ervaring van de werkgroep is dat de patiënt vaak bang is bij het gebruik

van sondevoeding niet meer te mogen eten en drinken. Daarom is het belangrijk de optie van het plaatsen van een sonde (bijvoorbeeld PEG of PRG) en de mogelijkheid daarnaast nog te blijven eten en drinken tijdig te benoemen aan de patiënt.

Als het slikken (van bepaalde consistenties) niet veilig is, moet met de patiënt besproken worden of hij/zij het risico op aspiratiepneumonie of verstikking neemt. Wanneer het slikken van alle consistenties onveilig is en de patiënt geen risico wil lopen, is volledige sondevoeding geïndiceerd. Kwaliteit van leven blijft een zeer belangrijk uitgangspunt in de behandeling, waarbij (smaak)beleving van voeding een belangrijk onderdeel is. Wanneer de patiënt aangeeft toch te willen eten en drinken waarbij er risico's bestaan (aspiratiepneumonie of verstikking) én de patiënt is afhankelijk van een ander bij het eten en drinken, dan is aan te raden een moreel beraad te organiseren. Voor patiënten met ernstige cognitieve beperkingen die de gevolgen van hun slikproblemen niet in kunnen overzien is de Wet Zorg en Dwang van toepassing.

Het is overigens een belangrijk gegeven dat stille aspiratie frequent voorkomt bij MS-patiënten met matige tot ernstige MS (Terré-Boliart, 2004). Er zijn geen getallen bekend hoe vaak dit bij MS leidt tot een aspiratiepneumonie. De mening van de werkgroep is dat patiënten eventueel preventief behandeld kunnen worden. Bij klachten, bij verstikkingsgevaar, na een eerste pneumonie en bij (risico op) ondervoeding wordt logopedische en diëtistische behandeling sterk aangeraden.

Medicatie kan ook een rol hebben bij slikproblemen. In de richtlijn Orofaryngeale dysfagie (NVKNO, 2017) worden zowel medicatie als oorzaak van de slikproblemen, als medicatie ter behandeling van de slikproblemen genoemd. Veelgebruikte medicatie bij MS baclofen en botuline toxine zouden een negatieve invloed op het slikken kunnen hebben doordat ze spierverslappend werken. De ervaring van de werkgroep is dat negatieve effecten op slikken bij gebruik van botuline toxine alleen gezien worden wanneer het bij nekspieren wordt toegepast.

Bij signalen van slikproblemen verdient het de voorkeur dat patiënten gezien worden door een logopedist die affiniteit heeft met de aandoening, lid is van een netwerk voor neurologische aandoeningen en gerelateerde scholing heeft gevolgd.

Betrokkenheid van een diëtist is zeer belangrijk bij (risico op) ondervoeding ten gevolge van slikproblemen en het monitoren/waarborgen van een volwaardige orale intake, bijvoorbeeld wanneer de patiënt wegens slikproblemen aangepaste consistenties nuttigt. Daarnaast draagt de diëtist zorg voor advisering, begeleiding en behandeling ten aanzien van dieetvoeding voor medisch gebruik (zoals sondevoeding, drinkvoeding en totale parenterale voeding). Samenwerking tussen logopedist en diëtist is dan ook essentieel. In de richtlijn Orofaryngeale dysfagie wordt beschreven wanneer een patiënt met slikproblemen verwezen moet worden voor diëtistische behandeling en in de richtlijn Ondervoeding van de stuurgroep ondervoeding (stichting "Wie beter eet wordt sneller beter") wordt beschreven wanneer patiënten met ondervoeding verwezen moeten worden voor diëtistische behandeling.

Daarnaast verdient het de voorkeur dat samengewerkt wordt met andere disciplines. Hierbij kan gedacht worden aan de samenwerking met de fysiotherapeut ten aanzien van houdingsaanpassing en met de ergotherapeut voor het gebruik van hulpmiddelen tijdens eten en drinken in relatie tot de zithouding en

context van de cliënt. Omdat slikproblemen een grote impact kunnen hebben op het leven van de patiënt, kan betrokkenheid van de psycholoog ook gewenst zijn. Zo zijn er meer samenwerkingen mogelijk, deze voorbeelden zijn niet uitputtend.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor de patiënt is het uitgangspunt dat de voedingstoestand optimaal is en dat de patiënt zo lang mogelijk (veilig) kan genieten van eten en drinken. Logopedie en diëtetiek betreffen verzekerde zorg. De behandeling kan op indicatie van verwijzer aan huis plaatsvinden.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen kosteneffectiviteitsstudies uitgevoerd. Sinds enige tijd is het mogelijk om een lange logopedische zitting aan te vragen voor mensen met chronische neurologische aandoeningen. Deze lange zitting is nodig om patiënten met MS goed te kunnen behandelen.

Zoals hierboven aangegeven betreft logopedie verzekerde zorg. Behandeling door de diëtist is voor 3 uur per kalenderjaar gedekt vanuit de basisverzekering. Daarnaast is vergoeding van de diëtist in een aantal aanvullende verzekeringen opgenomen. Er worden voor dit aspect geen bezwaren verwacht die van invloed zijn op de besluitvorming.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De ervaring van de werkgroep is dat patiënten nog wel eens bij logopedisten komen die weinig ervaring hebben met volwassen mensen met neurologische aandoeningen. Er is een risico dat bijvoorbeeld de cognitieve mogelijkheden van de patiënt worden over- of onderschat, dat er onvoldoende rekening gehouden wordt met factoren als vermoeidheid of dat er te laat wordt gestart met behandeling om pneumonie te voorkomen. Mogelijk heeft een behandeling zo minder effect. Bij signalen van slikproblemen heeft het de voorkeur de MS-patiënt te verwijzen naar een logopedist die affiniteit heeft met de aandoening, lid is van een netwerk voor neurologische aandoeningen en gerelateerde scholing heeft gevolgd. Een logopedist met weinig ervaring zou gecoacht kunnen worden door een ervaren logopedist, zodat de patiënt zorg van dichtbij kan ontvangen.

Er worden verder geen problemen met de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie verwacht.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met MS hebben vaak slikproblemen die echter niet altijd herkend worden door de patiënt en/of omgeving. Zo kan vocht of voeding de luchtpijp in lopen, zonder dat dit wordt opgemerkt. De prevalentie van slikproblemen varieert tussen de 30 en 80%, afhankelijk van de ernst van MS en het gebruikte diagnostisch instrument (Guan, 2015). Hoewel slikproblemen al bij beginnende MS voor kunnen komen, stijgt de frequentie met het toenemen van de ernst van MS. De symptomen zijn zeer wisselend van patiënt tot patiënt (bijvoorbeeld vertraagde slikreflex en/of verminderde larynxheffing). Het is op dit moment nog onduidelijk hoe patiënten met MS-gerelateerde slikproblemen het best behandeld kunnen worden.

Conclusies

Elektrostimulatie versus 'sham' elektrostimulatie

1-3, 5-3. Activiteiten (cruciale uitkomstmaat) en kwaliteit van leven, ernst dysfagie, residu, aanwezigheid van dysfagie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Het is niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van intraluminale faryngeale elektrostimulatie op een lage frequentie ten opzichte van <i>sham</i> behandeling op 'activiteiten', 'kwaliteit van leven', 'ernst dysfagie', 'residu' en 'aanwezigheid van dysfagie' bij patiënten met MS en een slikprobleem. Er zijn geen studies gevonden die deze uitkomstmaten hebben onderzocht.
-------------------	---

4. Penetratie/aspiratie (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of intraluminale faryngeale elektrostimulatie op een lage frequentie (5 Hz) ten opzichte van <i>sham</i> elektrostimulatie effect heeft op penetratie/aspiratie gemeten met de PAS-score bij patiënten met MS met een slikprobleem. <i>Bronnen: (Restivo, 2013)</i>
----------------------------	---

Ademhalingstraining versus 'sham' ademhalingstraining

1-3, 5-3. Activiteiten (cruciale uitkomstmaat) en kwaliteit van leven, ernst dysfagie, residu, aanwezigheid van dysfagie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Het is niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van ademhalingstraining met behulp van de <i>experimental pressure threshold trainer</i> op 'activiteiten', 'ernst van dysfagie', 'residu' en 'aanwezigheid van dysfagie' bij patiënten met MS en een slikprobleem. Er zijn geen studies gevonden die deze uitkomstmaten hebben onderzocht.
-------------------	--

4. Penetratie/aspiratie (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of ademhalingstraining met behulp van de <i>experimental pressure threshold trainer</i> effect heeft op de kwaliteit van leven en penetratie /aspiratie gemeten met de Penetration Aspiration Scale (PAS)-score bij patiënten met MS en een slikprobleem. <i>Bronnen: (Silverman, 2017)</i>
----------------------------	---

Traditionele dysfagiebehandeling versus standaardzorg

1, 2, 6. Activiteiten (cruciale uitkomstmaat) en kwaliteit van leven, aanwezigheid van dysfagie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Het is niet mogelijk om een conclusie te trekken op het effect van traditionele dysfagiebehandeling ten opzichte van standaardzorg op de uitkomstmaten 'activiteiten', 'kwaliteit van leven', en 'aanwezigheid van dysfagie' bij patiënten met MS en een slikprobleem. Er zijn geen studies gevonden die deze uitkomstmaten hebben onderzocht.
-------------------	--

3-5. Ernst van de dysfagie, penetratie/aspiratie, residu (belangrijke uitkomstmaten)

Laag GRADE	<p>Traditionele dysfagiebehandeling lijkt ten opzichte van standaardzorg een positief effect te hebben op de ernst van dysfagie gemeten met de Mann assessment of swallowing ability (MASA)-score, penetratie/aspiratie gemeten met de Penetration Aspiration Scale (PAS)-score en residu gemeten met de pharyngeal residue rating scale (PRSS)-score bij patiënten met MS en een slikprobleem. Gezien de wijze van rapporteren is het echter niet duidelijk of de verschillen ook klinische relevant zijn.</p> <p><i>Bronnen: (Tarameshlu, 2019)</i></p>
-----------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er zijn drie studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden (Restivo, 2013; Silverman, 2017; Tarameshlu, 2019). Aangezien in deze drie studies drie verschillende interventies werden onderzocht, is de literatuursamenvatting geordend naar onderzochte interventies.

Elektrostimulatie versus 'sham' elektrostimulatie

Restivo (2013) onderzocht in een RCT of tien minuten intraluminale faryngeale elektrostimulatie op een lage frequentie (5 Hz; n=10) gedurende 5 dagen effectief was ten opzichte van 'sham' elektrostimulatie (n=10) bij patiënten met MS die al gedurende minimaal twee aangesloten maanden problemen hadden gehad met het slikken van vloeistoffen en/of vaste voeding. De intensiteit van de stimulatie was vastgesteld op 75% van wat de patiënt maximaal tolereerde. De demografische variabelen zijn alleen voor de gehele groep gegeven, het is dus niet terug te zien of de groepen op baseline vergelijkbaar waren. De *Penetration/Aspiration Scale* (PAS-score) was de primaire uitkomstmaat in deze studie, en is afgenomen op baseline (T0), na afloop van de interventie (T1) en op twee (T2) en vier (T3) weken na T1.

Resultaten

1. Activiteiten (cruciale uitkomstmaat)

Restivo (2013) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

2. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Restivo (2013) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

3. Ernst dysfagie (belangrijke uitkomstmaat)

Restivo (2013) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

4. Penetratie/aspiratie (belangrijke uitkomstmaat)

De resultaten van de Restivo (2013) op de verschillende tijdstippen zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1 Resultaten van Restivo (2013) voor de uitkomstmaat penetratie/aspiratie (PAS-score), weergegeven als gemiddelde (standaarddeviatie)

	Elektrostimulatie	Sham elektrostimulatie
T0 (baseline)	6,4 (0,9)	6,5 (0,8)
T1 (na afloop van de interventie)	3,1 (0,8)	6,2 (1,4)
T2 (na twee weken)	3,3 (1,0)	6,3 (1,0)
T3 (na vier weken)	4,4 (1,1)	6,4 (0,9)

N.b.: Gezien de gebruikte statische test (Wilcoxon Signed Ranks Test) zijn de data waarschijnlijk niet normaal verdeeld geweest en is alleen het *within-group* resultaat statistisch onderzocht. In het abstract concludeert Restivo (2013) echter: *"Patients who received "real" stimulation showed a significant improvement in all the swallowing outcome measures as compared with those receiving "sham" stimulation."*

5. Residu (belangrijke uitkomstmaat)

Restivo (2013) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

6. Aanwezigheid van dysfagie (belangrijke uitkomstmaat)

Restivo (2013) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten 'activiteiten', 'kwaliteit van leven', 'ernst dysfagie', residu en aanwezigheid van dysfagie kan niet worden gegradeerd; er zijn geen studies gevonden die voor deze vergelijking deze uitkomstmaten hebben onderzocht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'penetratie/aspiratie (PAS-score)' is met drie niveaus verlaagd gezien het risico op bias (gekozen analysemethode en de twijfels over de blindering; waarschijnlijk kunnen patiënten het verschil wel maken tussen echte elektrostimulatie en een 'sham' behandeling; -1) en de ernstige imprecisie (inclusie van een enkele studie met een zeer klein aantal patiënten; -2). De uiteindelijke bewijskracht komt uit op zeer laag.

Ademhalingstraining versus 'sham' ademhalingstraining

Silverman (2017) onderzocht in een RCT waarin er een vergelijking werd gemaakt tussen vijf weken ademhalingstraining (20 min., vijf dagen per week) met behulp van de *experimental pressure threshold trainer*, de *EMST 150*, waarbij gebruik werd gemaakt van met positieve druk ten opzichte van dezelfde ademhalingstraining zonder tegendruk. Tweeënveertig patiënten hebben deelgenomen aan de baseline metingen, maar zes patiënten zijn vervolgens gestopt in verband met logistieke redenen of verlies van interesse. De verdeling van de uitvallers is niet beschreven. Voor deze literatuursamenvatting zijn de uitkomstmaten kwaliteit van leven (zoals bepaald met de Swallowing Quality of life Questionnaire (SWAL-QOL); data van 19 patiënten uit de interventiegroep en 13 patiënten uit de controlegroep beschikbaar) en de Penetration Aspiration Scale (PAS) (data van 20 patiënten uit de interventiegroep en 14 patiënten uit de controlegroep beschikbaar) interessant. Voor de PAS is echter alleen gerapporteerd hoeveel patiënten vooruit of achteruit zijn gegaan (in klinische categorie, of per punt). Er is niet gerapporteerd hoe de allocatie heeft plaatsgevonden, of de patiënten waren geblindeerd en waarom er zoveel data misten.

Resultaten

1. Activiteiten (cruciale uitkomstmaat)

Silverman (2017) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

2. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Silverman (2017) rapporteerde dat er geen statistisch significant verschil tussen de groepen was met betrekking tot score op de SWAL-QOL (gemiddelde (SD) interventiegroep baseline: 83,3% (11,5), follow-up: 88,1% (10,8); controlegroep baseline: 81,4% (10,9), follow-up: 84,4% (8,5), $p=0,072$). Wel scoorde de interventiegroep statistisch significant beter op de subschalen 'burden' ($p=0,014$) en 'pharyngeal swallow symptom status' ($p=0,022$).

3. Ernst dysfagie (belangrijke uitkomstmaat)

Silverman (2017) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

4. Penetratie/aspiratie (PAS-score) (belangrijkste uitkomstmaat)

De gegevens zijn beperkt weergegeven. Silverman (2017) rapporteerde dat vier patiënten uit de interventiegroep die op baseline qua PAS-score in de categorie matige ($n=2$) of ernstige ($n=2$) beperking vielen, tijdens de studieperiode tenminste één categorie vooruit waren gegaan (dat wil zeggen, de beperking was bij hen minder geworden). Bij twee van de patiënten uit de controlegroep was gedurende de studieperiode de PAS-score verslechterd (milde beperking naar matige beperking), en bij één patiënt verbeterd (matige beperking naar normaal). Wanneer de verandering in PAS-score werd uitgedrukt in punten in plaats van categorieën, dan was er bij 40% van de patiënten in de interventiegroep sprake van een verbetering, en bij 15% sprake van een verslechtering. Voor de controlegroep was dit respectievelijk 14,3% en 21,4%.

5. Residu (belangrijke uitkomstmaat)

Silverman (2017) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

6. Aanwezigheid van dysfagie (belangrijke uitkomstmaat)

Silverman (2017) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten 'activiteiten', 'ernst dysfagie' en 'aanwezigheid van dysfagie' kan niet worden gegradeerd; er zijn geen studies gevonden die voor deze vergelijking deze uitkomstmaten hebben onderzocht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten 'kwaliteit van leven' en 'penetratie/aspiratie' (PAS-score) is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de studieopzet (onduidelijke allocatiemethode, verdeling van uitvallers, blinding; -1) en gezien de ernstige imprecisie (de inclusie van een enkele studie met een zeer klein aantal patiënten; -2). De uiteindelijke bewijskracht komt uit op zeer laag.

Traditionele dysfagiebehandeling versus standaardzorg

Tameshlu (2019) vergeleek in een dubbelblinde pilot-RCT het effect van traditionele dysfagiebehandeling

(n=10; TDT) versus standaardzorg (n=10; UC) bij patiënten met MS en een slikprobleem. Alle patiënten ontvingen 18 behandelingsessies in zes weken, meestal in de kliniek, soms bij de mensen thuis (wanneer men niet naar het ziekenhuis kon komen). De traditionele dysfagiebehandeling was gericht op het veranderen van de fysiologie van het slikken, en bestond uit oefeningen gericht op de motorische controle en de *range of motion*, slikmanoeuvres, en strategieën om de sensorische input te vergroten. Binnen de standaardzorg werden er voorzorgsmaatregelen genomen om het slikken veilig te laten verlopen, in dit programma waren opgenomen: veranderingen in houding, aanpassingen aan het volume en de snelheid van het presenteren van voedsel, aanpassingen aan de consistentie en viscositeit van voedsel en het vergroten van het sensorische orale bewustzijn. De standaardzorg was gericht op voorzorgsmaatregelen om het slikken veilig te laten verlopen, maar niet op het veranderen van de fysiologie van het slikken. Binnen deze studie is op baseline en na de laatste behandelingsessie de Penetration Aspiration Scale (PAS)-score, Mann assessment of swallowing ability (MASA) en Pharyngeal residue rating scale (PRRS) bepaald. Alhoewel er geen statistische verschillen tussen de groepen in demografische variabelen werden gevonden op baseline, lijkt het percentage mannen (20 versus 50%) en het percentage mensen met relapse remitting MS (70 versus 40%) hoger te zijn geweest in de UC-groep dan in de TDT-groep.

Resultaten

1. Activiteiten (cruciale uitkomstmaat)

Tameshlu (2019) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

2. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Tameshlu (2019) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

3. Ernst dysfagie (belangrijkste uitkomstmaat)

Tameshlu (2019) rapporteerde dat het verloop van de ernst van de dysfagie gedurende de studie verschilde tussen de groepen (interactie: $p < 0.001$). De TDT-groep had een betere MASA-score tijdens en na de interventie dan de UC-groep (zie voor specifieke scores de evidence tabel).

4. Penetratie/aspiratie (PAS score) (belangrijke uitkomstmaat)

Tameshlu (2019) rapporteerde dat de PAS-score in beide groepen afnam gedurende de zesweekse behandelperiode, en dat na zes weken de score van de TDT-groep statistisch significant lager was dan de score van de UC groep (TDT baseline mediaan (IQR): 5,5 (4-6), 6 weken: 1 (1-1); UC baseline: 6 (4,75-6,25), 6 weken: 2,5 (2-3), $p < 0,001$).

5. Residu (belangrijke uitkomstmaat)

Tameshlu (2019) rapporteerde dat de PRSS-score in beide groepen afnam gedurende de zesweekse behandelperiode, en dat na zes weken de score van de TDT groep statistisch significant lager was dan de score van de UC groep (TDT baseline mediaan (IQR): 2 (1-2,25), 6 weken: 0 (NR); UC baseline: 3 (2,75-3), 6 weken: 1,5 (1-3,2), $p < 0,001$).

6. Aanwezigheid van dysfagie (belangrijke uitkomstmaat)

Tameshlu (2019) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten 'activiteiten', 'kwaliteit van leven', 'ernst dysfagie' en 'aanwezigheid van dysfagie' kan niet worden gegradeerd; er zijn geen studies gevonden die voor deze vergelijking deze uitkomstmaten hebben onderzocht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernst dysfagie (MASA-score), penetratie/aspiratie (PAS-score) en residu (PRSS-score) is met twee niveaus verlaagd gezien de ernstige imprecisie (inclusie van een enkele studie met een zeer kleine studiepopulatie). De uiteindelijke bewijskracht komt uit op laag.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

P: patiënten met MS en een al dan niet ervaren slikprobleem;

I: interventie gericht op het verminderen van slikproblemen;

C: gebruikelijke zorg, wachtlijstcontroleconditie, geen behandeling;

O: activiteiten, kwaliteit van leven, ernst van slikproblemen, penetratie en aspiratie, residu, aanwezigheid van slikproblemen.

Patiëntenpopulatie

De werkgroep achtte het van belang dat in de geïnccludeerde studies patiënten met MS met slikproblemen zijn geïnccludeerd. De werkgroep heeft 'slikproblemen' hierbij niet a priori gedefinieerd, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte activiteiten voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en kwaliteit van leven, ernst van slikproblemen, penetratie/aspiratie en residu en voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- Activiteiten zoals bepaald met de Functional Oral Intake Scale (FOIS) of het afhankelijkheids- en het voedingsniveau van de Dysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS).
- Kwaliteit van leven: zoals bepaald met de Swallow Quality of life Questionnaire (SWAL-QOL), MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI), Dysphagia Handicap Index (DHI).
- Ernst van slikproblemen: zoals bepaald met de Dysphagia Severity Scale (DSS), Therapy Outcome Measure (TOM), Mann assessment of swallowing ability (MASA).
- Penetratie/aspiratie: zoals bepaald met de Penetration Aspiration Scale (PAS).
- Residu: zoals bepaald met de Yale Pharyngeal Residue Severity Rating Scale (YPRSRS), Pharyngeal Residue Rating Scale (PRRS).
- Aanwezigheid slikproblemen: zoals bepaald met de DYsphagia in MULTiple Sclerosis (DYMUS) of EAT-10, ervaren slikklachten of geobserveerde slikproblemen door systeem.

De werkgroep definieerde voor alle bovenstaande uitkomstmaten 0,5 standaarddeviatie als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Elsevier) is op 2 december 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerde studies (RCT's) en vergelijkend observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 146 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en risk of bias beoordeling), RCT's of observationeel vergelijkend onderzoek waarin patiënten met MS en een slikprobleem participeerden, en waarin een vergelijking werd gemaakt tussen een interventie gericht op het verminderen van slikproblemen en standaardzorg/geen interventie. Daarnaast moesten ten minste tien patiënten per studiearm en één van bovenstaande uitkomstmaten zijn geïncludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie vijf studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twee studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en drie definitief geselecteerd.

Resultaten

Drie studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Guan XL, Wang H, Huang HS, Meng L. Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2015 May;36(5):671-81. doi: 10.1007/s10072-015-2067-7. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25647290.

Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO). Richtlijn Orofaryngeale dysfagie. Utrecht, 2017.

Restivo DA, Casabona A, Centonze D, Marchese-Ragona R, Maimone D, Pavone A. Pharyngeal electrical stimulation for dysphagia associated with multiple sclerosis: a pilot study. *Brain Stimul*. 2013 May;6(3):418-23. doi: 10.1016/j.brs.2012.09.001. Epub 2012 Sep 23. PMID: 23040375.

Silverman EP, Miller S, Zhang Y, Hoffman-Ruddy B, Yeager J, Daly JJ. Effects of expiratory muscle strength training on maximal respiratory pressure and swallow-related quality of life in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017 May 29;3(2):2055217317710829. doi: 10.1177/2055217317710829. PMID: 28607760; PMCID: PMC5453406.

Taramehlu M, Ghelichi L, Azimi AR, Ansari NN, Khatoonabadi AR. The effect of traditional dysphagia therapy on the swallowing function in patients with Multiple Sclerosis: A pilot double-blinded randomized controlled trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2019 Jan;23(1):171-176. doi: 10.1016/j.jbmt.2018.01.016. Epub 2018 Jan 31. PMID: 30691748.

Terré-Boliart R, Orient-López F, Guevara-Espinosa D, Ramón-Rona S, Bernabeu-Guitart M, Clavé-Civit P. Disfagia orofaríngea en pacientes afectados de esclerosis múltiple (Oropharyngeal dysphagia in patients with multiple sclerosis). *Rev Neurol*. 2004 Oct 16-31;39(8):707-10. Spanish. PMID: 15514895.

Arm- en handfunctie bij MS

Uitgangsvraag

Hoe dienen arm-handfunctie stoornissen/problemen bij patiënten met MS behandeld te worden?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Verwijs patiënten met MS met armhandklachten bij voorkeur naar een therapeut (ergotherapeut en/of fysiotherapeut), en/of arts (revalidatiearts, specialist ouderengeneeskunde en/of neuroloog) die bekend is met centraal neurologische aandoeningen en bij voorkeur met de behandelmogelijkheden van arm/hand problemen bij patiënten met MS.

Overweeg daar waar geen MS-specifieke kennis voorhanden is, samen te werken met gespecialiseerde MS centra of MS netwerken.

Aanbeveling 2

Verricht diagnostiek om de volgende aspecten vast te stellen:

- de neurologische stoornissen (motorisch, sensorisch, coördinatie);
- de impact van de stoornissen op het dagelijks leven (functioneren, participatie);
- secundaire gevolgen (bijvoorbeeld disuse, deconditionering, contractuurvorming) van MS.

Zet aan de hand van de bevindingen een behandeling in:

- fysieke sensomotorische training en/of training gericht op de functionele inzet van de arm/hand bij het dagelijks functioneren bijvoorbeeld bij disuse en deconditionering;
- preventie, bijvoorbeeld ten aanzien van contractuurvorming, behoud van functies;
- compensatie van de ervaren handfunctieproblemen, bijvoorbeeld om bepaalde activiteiten die niet trainbaar zijn toch te kunnen laten plaatsvinden.

Aanbeveling 3

Streef naar een progressief programma op maat met een hoge dosering (duur, frequentie, sessies, intensiteit (aantal herhalingen)) ten behoeve van opbouw van functie en waar niet mogelijk op behoud van functie.

Overweeg meerdere keren per week armoefeningen aan te bieden mits de patiënt de dosering aan kan.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er konden zeven studies worden opgenomen in de literatuursamenvatting. Gezien de heterogeniteit tussen de studies was het niet mogelijk om de resultaten van de studies te poolen. Gezien het aanwezige risico op vertekening van de resultaten en de beperkte studiegrootte is de bewijskracht voor zowel de cruciale als

belangrijke uitkomstmaten zeer laag. Voor de uitkomsten 'armkracht' en 'kwaliteit van leven' konden geen studies worden gevonden.

Ondanks de lage bewijskracht, zijn er wel enkele studies gevonden met veelbelovende resultaten. Naar deze interventies zou meer onderzoek gedaan moeten worden (zie kennislacunes).

Doel en type interventies

Ondanks het belang van het verminderen van de impact van arm/handfunctie-problemen is er weinig bekend over de benodigde behandeling om de arm/hand problemen effectief te verminderen (Lamers, 2016). Zoals de zeven studies laten zien varieert de huidige behandeling van arm/handfunctieproblemen bij patiënten met MS in duur, intensiteit en type interventie. De meeste uitkomsten focussen zich op arm/hand kracht en arm/hand functie, en minder op uithoudingsvermogen, arm/hand coördinatie, behandeling van tremoren en op de functionele inzet van de arm/hand en daarmee minder op uitkomstmaten gericht op ADL/zelfzorg, maatschappelijke participatie en kwaliteit van leven. Voorbeelden van beschreven revalidatie interventies zijn constrained induced movement therapy (CIMT) (Mark, 2018; Barghi, 2018), actie observatie training (Rocca, 2018), gesuperviseerde training (Ortiz-Rubio, 2016), dexterity training (Kamm, 2015) en actieve taak-georiënteerde training (Bonzano, 2014; Bonzano, 2018). Naast het zelf en/of samen met een therapeut trainen wordt er steeds meer gebruik gemaakt van ondersteuning door robotica (Feys, 2015; Gandolfi, 2018) en virtual reality (Walino, 2019).

Gezien bij MS de arm/hand problemen bilateraal kunnen zijn en deze impact hebben op het dagelijks functioneren is het van belang om het gebruik van beide handen bij dagelijkse activiteiten te stimuleren en de arm/handfunctie te trainen om *disuse* en deconditionering waar mogelijk te voorkomen. Studies die gericht zijn op het stimuleren van bimanuele coördinatie laten voorzichtig positieve resultaten zien die niet enkel gericht zijn op het verbeteren van de functie maar ook op het behoud van de arm/hand coördinatie (Bonzano, 2014; Boffaa, 2020).

Dosering op maat

De in deze richtlijn opgenomen studies varieerden in dosering (intensiteit, frequentie, duur, vorm en setting). Lamers (2016), een review waarin ook een aantal studies waren opgenomen die door het studiedesign of de studiepopulatie niet konden worden geïncorporeerd in deze literatuursamenvatting, heeft dit ook eerder beschreven: De in de review beschreven revalidatie-interventies voor de arm/hand variëren ten aanzien van het aantal sessies (4 tot 96), de duur per sessie (20 tot 60 minuten), het aantal dagen per week (2 tot 7) en de totale interventieduur (2 tot 26 weken; 240 tot 2880 minuten) (Lamers, 2016). De voor een optimaal effect van training benodigde dosering is nog onbekend. Veelal wordt gezegd dat het bij MS niet mogelijk is om een hoog intensieve training vol te houden. Zoals hierboven beschreven zijn er behandelingen die behoorlijk intensief zijn en die mensen volhielden ondanks de aanwezige beperkingen en vermoeidheid. Bij deze trainingen was vooruitgang te zien op een aantal arm/handfuncties, maar de optimale dosis, inhoud en het effect op het dagelijks leven is nog onbekend.

De behandelintensiteit is in de praktijk mede afhankelijk van handfunctieproblemen, overige problematiek die behandeld wordt, de beschikbare tijd die patiënten en therapeuten hebben, de interne motivatie en de setting (klinisch, poliklinisch, 1^e lijn, thuissituatie) waarin de behandeling plaats kan vinden. Daarbij dient

gestreefd te worden naar een voldoende intensief programma op maat, dat zowel op korte termijn en bij gevonden effect ook op lange termijn wordt geëvalueerd en bijgesteld op basis van de aanwezige resultaten en capaciteiten.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De in deze module geïnccludeerde studies zijn veelal arm/hand interventies gericht op het verbeteren van motorische componenten (bijvoorbeeld spierkracht) en in mindere mate op sensorische- en coördinatieproblemen (bijv. verminderde sensibiliteit, tintelend gevoel, tremoren en spasmen). Patiënten met MS benoemen ook dat deze klachten een negatieve impact hebben op het veilig en zelfstandig uitvoeren van activiteiten zoals werk gerelateerde activiteiten, de zelfzorg of zorg voor anderen, het kleden, koken, eten, typen en schrijven en uitvoeren van hobby's (Webster, 2019), in zowel de thuissituatie als in sociaal/maatschappelijke situaties. Ze hebben impact op de ervaren kwaliteit van leven (Feys, 2017; Ortiz-Rubio, 2016). Het behandelprogramma dient daarom gericht te zijn op de specifieke problematiek die iemand ervaart, inclusief de impact die dit heeft op zijn of haar omgeving.

De werkgroep is van mening dat effectieve behandeling gericht op de ervaren problemen en de onderliggende oorzaak van deze problemen van belang is om de impact van de beperkingen te verminderen voor de persoon met MS en zijn omgeving. Daarbij dient de behandeling op maat te zijn, rekening houdend met persoonlijke en omgevingsfactoren

Een zinvol behandelprogramma dient opgesteld te worden in samenspraak tussen de patiënt en de behandelaar. In het behandelprogramma is aandacht voor implementatie en borging van het geleerde en van gegeven adviezen.

Kosten (middelenbeslag)

Uitgangspunt is dat een interventie kosteneffectief is. Er zijn echter geen kosteneffectiviteitsstudies bekend.

Het is belangrijk om de impact van arm/hand problemen te verminderen, omdat arm/hand functie beperkingen kunnen leiden tot grotere afhankelijkheid van andere personen, tot verminderde kwaliteit van leven en tot hogere kosten voor de persoon met MS en voor de samenleving. Denk hierbij bijvoorbeeld aan hoge sociale kosten (door de inzet van mantelzorg, hulp van anderen, minder (efficiënt) kunnen werken) en hogere directe zorgkosten (door bezoeken aan huisarts, fysio/ergotherapeut, ziekenhuisbezoek of door de inzet van hulpmiddelen en/of medicatie) (Leeuwen, 2017).

Afhankelijk van de vraagstelling en de onderliggende oorzaak van het probleem kunnen MS-specifieke arm/handfunctieproblemen en de impact daarvan op het functioneren behandeld worden door de ergotherapeut en/of fysiotherapeut.

Indien er een indicatie voor 1^e lijn ergotherapiebehandeling is, kan een beroep worden gedaan op zorgkostenvergoeding vanuit het basispakket (maximaal 10 uur ergotherapie per jaar) en afhankelijk van de polisvoorwaarden mogelijk ook vanuit de aanvullende verzekering. Bij 1^e lijn fysiotherapie is de vergoeding afhankelijk van de afgesloten zorgpolis (gedeeltelijk wordt het vergoed vanuit de basisverzekering en mogelijk ook vanuit een aanvullende zorgverzekering), waarbij MS valt onder de lijst chronische aandoeningen.

Behandeling van arm/hand problemen en de impact daarvan op het dagelijks functioneren bij patiënten met MS kan ook onder begeleiding van een revalidatiearts gebeuren, denk hierbij aan behandeling van contracturen, spasticiteit, etcetera. Indien geïndiceerd kan in een dergelijke situatie ergotherapie en/of fysiotherapie ook onderdeel uitmaken van (poli)klinische revalidatie. De vergoeding hiervan valt onder de basisverzekering. Daarnaast kan er, als er een Wlz (Wet langdurige zorg) indicatie voor thuis is, behandeling thuis plaatsvinden door de ergotherapeut en/of fysiotherapeut van een MS expertteam met als regie behandelaar de specialist ouderengeneeskunde.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De haalbaarheid van een behandelprogramma wordt bepaald door de mate van zelfstandigheid van de persoon met MS of de mogelijkheid in zijn eigen omgeving (bijvoorbeeld in de fysieke omgeving (hoe geschikt is de omgeving om behandeladviezen toe te passen; zijn de juiste middelen voorhanden) en in de sociale omgeving (zijn er mensen in de directe omgeving die kunnen ondersteunen bij het uitvoeren van behandeladviezen)), de vergoeding door de zorgverzekeraar, overige problematiek die behandeld wordt en mogelijk voorrang heeft, de beschikbare tijd die patiënten met MS en therapeuten hebben, de interne motivatie en de setting/organisatie (klinisch, poliklinisch, 1^e lijn, thuissituatie) waarin de behandeling plaats kan vinden.

Afhankelijk van de hulpvraag rondom arm/hand problematiek, kan verwezen worden naar ergotherapie en/of fysiotherapie. In Nederland wordt arm/handfunctieproblemen door zowel ergotherapeuten als door fysiotherapeuten behandeld. Afhankelijk van de setting en expertise kan verwezen worden naar ergotherapie en/of fysiotherapie voor interventies gericht op kracht, uithoudingsvermogen, mobiliteit van gewrichten, trainen van activiteiten en/of het compenseren voor de ervaren beperkingen.

Waar nodig kan verwezen worden naar de revalidatiearts, neuroloog en/of specialist ouderengeneeskunde voor eventuele medicamenteuze behandeling bijvoorbeeld gericht op belemmerende spasticiteit, tremoren of contractuurvorming die de functionele inzet van de bovenste ledematen beperkt. Net als bij ergotherapie en fysiotherapie in bovenstaande bepaalt de lokale organisatie welke discipline op welk moment een bijdrage levert.

Bij problemen in de arbeidsparticipatie door een beperkte arm-handfunctie, kan de bedrijfsarts of arboverpleegkundige betrokken te worden.

Gezien de problematiek bij MS is het wenselijk dat mensen worden verwezen naar therapeuten en artsen die kennis hebben van arm/handproblemen bij (centraal)neurologische aandoeningen en die bij voorkeur bekend zijn met de behandelmogelijkheden van arm/hand problemen bij patiënten met MS.

Daar waar geen MS-specifieke kennis voorhanden is, blijkt dat er in de praktijk ook goed samengewerkt kan worden tussen de 1e lijns therapeut en een arts of therapeut in een gespecialiseerd MS centrum of met een arts of therapeut uit het MS netwerk (bijvoorbeeld MS netwerk Groot Amsterdam of MSZorg).

De in deze module geïnccludeerde studies richten zich op verschillende componenten van de arm/hand problematiek bij patiënten met MS. Onderstaand een aantal aandachtspunten die de werkgroep plaatst ten aanzien van aanvaardbaarheid en haalbaarheid voor de Nederlandse situatie:

- Een aantal studies zoals de CIMT studie van Marc (2018) vinden plaats in groepsverband. Het is niet altijd mogelijk om een dergelijke groep te formeren.
- Er zijn studies die zich richten op de meest aangedane hand zoals de CIMT-studie. Bij MS kunnen echter ook beiden handen klachten vertonen en zal de behandeling zich dus ook op beide handen moeten richten.
- Moderne technologie is steeds vaker onderwerp van onderzoek, waaronder robot-ondersteunde arm/hand programma's (Feys, 2015). Dergelijke technologie is veelal duur en momenteel beperkt beschikbaar in de praktijk. Er wordt een toename gezien van de toepassing van games en apps in de thuissituatie gericht op het verbeteren van de arm/hand functie. Hoewel een aantal studies hier positief over berichten, dient de generaliseerbaarheid naar het dagelijks leven verder onderzocht te worden.
- Een aantal studies zijn uitgevoerd in het buitenland waar de therapievergoeding op een andere wijze is geregeld, waardoor mensen klinisch opgenomen kunnen worden voor behandeling met een indicatie waarvoor dat in Nederland niet mogelijk is. Het frequent en intensief trainen in een stimulerende revalidatieomgeving, waarbij de focus op revalidatie gelegd wordt en men minder wordt afgeleid door dagelijkse bezigheden (werk, gezin, et cetera) is in Nederland enkel mogelijk met een zwaardere revalidatie indicatie.
- Vaak dient naast de arm/handfunctie ook andere MS-gerelateerde problematiek behandeld te worden door ergotherapie en/of fysiotherapie in de therapietijd die door de zorgverzekeraar wordt vergoed. Hierdoor wordt niet altijd de benodigde intensiteit, frequentie of therapieduur behaald voor de arm/handfunctie training. De persoon met MS wordt gestimuleerd om thuis te oefenen zoals in de studie van Ortiz (2016) staat beschreven. In de studie van Ortiz werd supervisie gegeven. Daar waar mogelijk dienen de patiënten met MS die zelfstandig een behandelprogramma kunnen doorlopen hiertoe gestimuleerd te worden. De patiënten met MS die hulp vragen zijn veelal de personen die supervisie en begeleiding nodig hebben omdat de arm/hand problematiek niet duidelijk is, adequate gerichte behandeladviezen niet voorhanden zijn, er geen kennis is omtrent de inhoud of opbouw van behandelprogramma's of persoonlijke omstandigheden maken dat begeleiding nodig is. Dit is mede ingegeven door de heterogeniteit van de arm/handproblematiek, die veelal een op maat gericht programma vraagt.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Aanbeveling 1

De werkgroep is van mening dat het belangrijk is om de impact van arm/hand problemen te verminderen, omdat deze kunnen leiden tot grotere afhankelijkheid, tot verminderde kwaliteit van leven en tot hogere kosten voor de persoon met MS en voor de samenleving.

Gezien de multiproblematiek bij MS vindt de werkgroep het wenselijk dat mensen worden verwezen naar therapeuten en artsen die kennis hebben van arm/handproblemen bij (centraal)neurologische aandoeningen en die bij voorkeur bekend zijn met de behandelmogelijkheden van arm/hand problemen bij patiënten met MS. Aangezien er niet altijd een therapeut of arts met MS-specifieke kennis in de directe omgeving

beschikbaar is, kan daar waar nodig samenwerking worden gezocht met gespecialiseerde MS centra of MS netwerken.

Aanbeveling 2

De uit het literatuuronderzoek gekomen zeer lage evidentie volgens de GRADE-systematiek is grotendeels toe te schrijven aan methodologische issues zoals kleine onderzoeksgroepen (imprecisie) en het ontbreken van blinding (risk of bias). De werkgroep acht het goed mogelijk dat nieuwe grotere studies de huidige conclusies naar een hoger GRADE-niveau tillen.

De bevindingen van lage evidentie in combinatie met het zeer beperkte aantal studies uitgevoerd op dit onderwerp, laat het niet toe uitspraken te doen over superioriteit van de ene interventie ten opzichte van de andere om arm/handvaardigheid te verbeteren. De werkgroep baseert zich bij deze aanbeveling daarom ook deels op zorg waarvoor bij andere centraal neurologische diagnosegroepen evidentie bestaat. De toegankelijkheid van interventies waar mogelijk klinisch relevante effecten worden gevonden, zowel op motoriek als op arm/hand vaardigheden, is goed. Ergotherapie en fysiotherapiepraktijken zijn qua materiaal over het algemeen goed uitgerust om deze zorg te kunnen leveren.

Aanbeveling 3

Het literatuuronderzoek laat zien dat de huidige behandeling van arm/handfunctieproblemen bij patiënten met MS varieert in duur, intensiteit en type interventie. De bevindingen laten het niet toe harde uitspraken te doen ten aanzien van de optimale dosis en inhoud van behandelingen en het effect daarvan op het dagelijks leven.

Bij de in deze vraag opgenomen studies zijn er behandelingen die intensief zijn en die mensen volhielden, ondanks de aanwezige beperkingen en vermoeidheid. Bij deze hoog-intensieve training was vooruitgang te zien op een aantal arm/handfuncties. Dit lijkt in lijn met trends in bevindingen uit onderzoek bij andere centraal neurologische aandoeningen, zoals bijvoorbeeld beroerte.

Onderbouwing

Achtergrond

Klachten in de arm-handfunctie komen frequent voor bij patiënten met MS. Ongeveer 75% van de patiënten met MS ervaart arm/handfunctie beperkingen (Leeuwen, 2017; Bertoni, 2015) en 60% ervaart deze beperkingen reeds in het eerste jaar na de diagnosestelling (Kister, 2013). Deze beperkingen worden meestal ervaren aan beide armen, maar kunnen zich ook aan één zijde presenteren (Mark, 2018). Er bestaat nog veel onduidelijkheid hoe deze klachten het beste behandeld kunnen en moeten worden.

Conclusies

1. Arm/handkracht (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of <i>observation training</i> leidt tot een verbetering in handkracht ten opzichte van een controle behandeling in patiënten met MS met verminderde armhandfunctie.</p> <p><i>Bronnen: (Rocca, 2018)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of gesuperviseerde armhandfunctietraining door een ergotherapeut en fysiotherapeut bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie leidt tot een verbetering in handkracht ten opzichte van een controlegroep die een folder met mobilisatie en rekoefeningen ontving.</p> <p><i>Bronnen: (Ortiz-Rubio, 2016)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of robot-ondersteunde armhandfunctietraining bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie leidt tot een verbetering in handkracht ten opzichte van conventionele therapie.</p> <p><i>Bronnen: (Feys, 2015)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of taak-georiënteerde armhandfunctietraining bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie leidt tot een verbetering in handkracht ten opzichte van een controle behandeling.</p> <p><i>Bronnen: (Bonzano, 2014)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of dexteritytraining leidt tot een verbetering in handkracht ten opzichte van een krachttraining bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie.</p> <p><i>Bronnen: (Kamm, 2015)</i></p>

2. Armhandfunctie (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of constrained-induced movement therapy leidt tot een verbetering in armhandfunctie ten opzichte van een controle behandeling bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie.</p> <p><i>Bronnen: (Mark, 2018)</i></p>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of gesuperviseerde armhandfunctietraining door een ergotherapeut en fysiotherapeut leidt tot een verbetering in armhandfunctie opzichte van een controlegroep die een folder met mobilisatie en rekoefeningen ontving bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie.</p> <p><i>Bronnen: (Ortiz-Rubio, 2016)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of robot-ondersteunde armhandfunctietraining leidt tot een verbetering in armhandfunctie ten op zicht van conventionele armhandfunctietraining bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie.</p> <p><i>Bronnen: (Feys, 2015; Gandolfi, 2018)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of taak-georiënteerde armhandfunctietraining leidt tot een verbetering in armhandfunctie ten opzichte van een controle behandeling bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie.</p> <p><i>Bronnen: (Bonzano, 2014)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of dexteritytraining leidt tot een verbetering in armhandfunctie ten opzichte van een krachttraining bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie.</p> <p><i>Bronnen: (Kamm, 2015)</i></p>

3. Activiteiten dagelijks leven (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of observation training leidt tot een verbetering in activiteiten dagelijks leven ten opzichte van een controle behandeling bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie.</p> <p><i>Bronnen: (Rocca, 2018)</i></p>
----------------------------	---

4. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	<p>Er waren geen studies die armhandfunctietraining vergeleken met een gebruikelijke zorg of geen behandeling op de uitkomstmaat kwaliteit van leven.</p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of robot-ondersteunde armhandfunctietraining leidt tot een verbetering in kwaliteit van leven ten opzichte van conventionele armhandfunctietraining bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie.</p> <p><i>Bronnen: (Gandolfi, 2018)</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Alle zeven de geselecteerde RCT's vergelijken een vorm van armhandfunctietraining met een (actieve) controle groep. Alle zeven studies zijn uitgevoerd bij patiënten met MS met beperkingen in armhandfunctie. Na randomisatie werden in totaal 115 deelnemers toegewezen aan de interventiegroepen en 112 aan de controlegroepen. Hieronder wordt elke studie apart besproken.

In de gerandomiseerde trial van Mark (2018) werd *constrained-induced movement therapy* (CIMT) vergeleken met een actieve controle conditie bij patiënten met MS en zelf-gerapporteerd verminderd gebruik van met name één arm. De CIMT-groep (n=10, gemiddeld 47,2 ±7,6 jaar oud, 90% vrouw, gemiddelde Extended Disability Status Scale (EDDS) score=5,2 ±1,6) ontving een intensieve training gericht op toename van het gebruik van de meest aangedane arm door het uitvoeren van bewegingen en betekenisvolle functionele activiteiten gedurende drie uur per dag voor tien opeenvolgende weekdays. De training is gericht op gedragsverandering, waarbij in kleine stapjes naar bewegingsdoelen wordt toegewerkt met aanmoediging en positieve feedback. Daarbij werd ook buiten de training om de betere arm overdag 90% van de tijd in een mitella gehouden. Transfer van de trainingswinst van de klinische setting naar de dagelijkse setting wordt gestimuleerd met gedragsveranderingstechnieken (opstellen van een contract, huiswerkopdrachten, bijhouden van een activiteitenlogboek en dagelijkse gesprekken met de therapeut om oplossingen voor ervaren barrières te bespreken). De controlegroep (n=10, gemiddeld 51,9 ±8,5 jaar oud, 60% vrouw, gemiddelde EDDS score=5,4 ±1,7) ontving een combinatie van watertherapie, massage, yoga en relaxatietechnieken (meditatie) met een gelijk aantal contacturen met de therapeut als in de CIMT-groep. De groepen werden vergeleken op baseline, direct na afloop van de interventie, en één jaar later op de uitkomst armhandfunctie (gemeten met de *Wolf Motor Function Test* (WMFT) en de Motor Activity Log (MAL) Arm Use score).

In de gerandomiseerde trial van Rocca (2018) werd *action observation training* (AOT) vergeleken met een actieve controlegroep in patiënten met MS en beperkte armhandfunctie van de dominante hand. De AOT-groep (n=20, gemiddeld 50,4 (range 33 tot 70) jaar oud, 55% vrouw, mediaan EDSS=6,5 (range 2 tot 7,5)) ontving gedurende twee weken dagelijks een sessie van 40 minuten gericht op revalidatie van de arm en hand plus 40 minuten gericht op algemene revalidatie niet specifiek voor de arm en hand. De armhandtraining bestond uit tien minuten mobiliseren, het bekijken van drie video's en uitvoeren van rechtshandige algemeen dagelijkse levensverrichtingen (ADL) activiteiten. De video's lieten uitvoeringen van rechtshandige armhandbewegingen in dagelijkse activiteiten zien. De controlegroep (n=21, gemiddeld 51,5 (range 35-66) jaar oud, 75% vrouw, mediaan EDSS=6,0 (range 3,5 tot 7,5)) ontving dezelfde interventie, maar kreeg video-opnamen van landschappen te zien. De groepen werden vergeleken op de uitkomsten hand- en vingerknijpkracht (gemeten met de handdynamometer van *Jamar* en de *Pinch* dynamometer) en ADL functioneren (gemeten met de *Functional Independent Measure* (FIM)).

In de gerandomiseerde trial van Ortiz-Rubio (2016) werd een gesuperviseerd armhandtraining programma (interventiegroep) vergeleken met een niet-gesuperviseerd armhandtraining programma (controlegroep) in patiënten met MS met zelf-gerapporteerde en gemeten (9-hole peg test score van ≥ 2 SD boven de normwaarde) beperkte armhandfunctie aan ten minste één zijde. De interventiegroep (n=19, gemiddeld 42,2 ±7,5 jaar oud, 26% vrouw, gemiddelde EDSS=5,7 ±0,8) ontving thuis een oefenprogramma van tweemaal 60

minuten per week gedurende acht weken. De programma's werden individueel afgestemd en begeleid door een ergotherapeut en een fysiotherapeut. Sessies bestonden uit tien minuten actieve mobilisatie, 15 minuten kracht, 15 minuten coördinatie en handvaardigheid en vijf minuten rekoefeningen. De controlegroep (n=18, gemiddeld 44,9 ±10,9 jaar oud, 33% vrouw, gemiddelde EDSS=6,0 ±1,9) ontving een folder met informatie over armhandfunctie en een schema met oefeningen voor actieve mobilisatie en rekoefeningen die men tweemaal per week gedurende 60 minuten thuis kon uitvoeren. De groepen werden vergeleken op de uitkomsten armfunctie (gemeten met de *Action Research Arm Test* (ARAT) en hand- en vingerknijpkracht (gemeten met de JAMAR en pinch dynamometers).

In de gerandomiseerde trial van Feys (2015) werd robot-ondersteunde armhandtraining plus conventionele therapie (interventiegroep) vergeleken met enkel conventionele therapie (controlegroep) in patiënten met MS en beperkte armhandfunctie (gemeten als *Motricity Index* (MI) < 85). Deze patiënten waren opgenomen in een revalidatiecentrum of kwamen tweewekelijks naar het revalidatiecentrum voor ambulante behandeling. Patiënten met nagenoeg totale paralyse van beide armen werden geëxcludeerd. De interventiegroep (n=9, mediaan leeftijd=58 (interkwartielrange 56 tot 65) jaar, 33% vrouw, mediaan EDSS=8 (interkwartielrange 8 tot 8)) ontving training zittend op een (rol)stoel met de onderarm in de sling bevestigd aan de robotarm. De robotarm compenseert zwaartekracht, staat vrij bewegen in drie richtingen toe, maar kan ook weerstand bieden. De motorische functies worden getraind door middel van computerspelletjes die geleidelijk de gevraagde bewegingsuitslag, snelheid en accuraatheid verhogen. Het systeem geeft feedback door middel van haptische, visuele en auditieve stimulatie. De oefeningen werden op de individu afgestemd en semi-zelfstandig uitgevoerd onder supervisie van de therapeut. De robottraining duurde 30 minuten per sessie en werd driemaal per week gedurende acht weken uitgevoerd. De conventionele therapie bestond uit 2 uur per dag multidisciplinaire revalidatiebehandeling waarvan 30 minuten fysiotherapie, 30 minuten ergotherapie en 60 minuten groepsbehandeling fysiotherapie, logopedie of psychotherapie, afhankelijk van dat wat de patiënt nodig had. De controlegroep (n=8) had een mediaan leeftijd van 61 (interkwartielrange 47 tot 75) jaar, 50% was vrouw en de mediaan EDSS score was 7,3 (interkwartielrange 6,9 tot 7,6). De groepen werden vergeleken op handknijpkracht (gemeten met de JAMAR dynamometer) en armhandfunctie (gemeten met de *Fugl-Meyer Assessment* (FMA), ARAT en de MAL).

In de gerandomiseerde trial van Bonzano (2014) werd actieve motorische revalidatie vergeleken met passieve motorische revalidatie in rechtshandige patiënten met MS en sensomotorische beperkingen in één of beide armen. Beide groepen ontvingen in totaal 20 behandelsessies van elk één uur, met drie sessies per week in een MS revalidatiecentrum. De interventiegroep (n=15, gemiddeld 43,4 ±9,1 jaar oud, 66,7% vrouw, gemiddelde EDSS=4,4 ±1,3) ontving een programma met actieve, taakgerichte oefeningen gericht op verbetering van de proprioceptie, kracht, stabiliteit en coördinatie in de bovenste extremiteiten. De eerste vijf sessies werden unilaterale activiteiten geoefend, daarna werd het aantal bilaterale activiteiten opgeschroefd tot 100% in de laatste vijf sessies. De controlegroep (n=15, gemiddeld 43,2 ±8,6 jaar oud, 53,3% vrouw, gemiddelde EDSS=4,3 ±1,1) onderging passieve mobilisatie van de bovenste extremiteiten door een fysiotherapeut. De groepen werden vergeleken op armhandfunctie (gemeten met de ARAT en de bimanuele coördinatie met de Inter Hand Interval (IHI)) en handknijpkracht (gemeten met een dynamometer).

In de gerandomiseerde trial van Gandolfi (2018) werd robot-ondersteunde handtraining vergeleken met conventionele handtraining in mensen met verminderde handvaardigheid ten gevolge van MS. Beide

groepen ontvingen een op de individu afgestemde training van 50 minuten per dag en twee dagen per week gedurende vijf weken. De trainingen werden onder begeleiding van de fysiotherapeut uitgevoerd in een revalidatiecentrum. Op basis van de baseline metingen werd de zwakste arm gekozen voor testen en behandeling. De robot-ondersteunde training (n=23, gemiddeld 52,0 ±10,9 jaar oud, mediaan EDSS=6,0 (interkwartielrange 5,0 tot 6,6)) werd zittend uitgevoerd met de arm in een verstelbare spalk bevestigd aan de robotarm en de vingertoppen rustend tegen schuifjes. De training bestond uit drie modules: passieve oefeningen, actieve oefeningen en interactieve therapeutische spellen waarbij flexie- en extensiekracht van de vingers getraind werd. De conventionele handtraining (n=21, gemiddeld 50,7 ±10,8 jaar oud, mediaan EDSS=6,0 (interkwartielrange 4,0-7,3)) bestond uit mobilisatie, faciliteren van bewegingen en het actief uitvoeren van lastige handelingen. De oefeningen waren gericht op het verbeteren van kracht, handvaardigheid en bewegingscontrole. De twee behandelingen werden vergeleken op de uitkomsten armhandfunctie (gemeten met de ARAT, de FMA, MI en MAL) en kwaliteit van leven (gemeten met de *MS Quality of Life-54* (MSQoL-54)).

In de gerandomiseerde trial van Kamm (2015) werd *dexterity training* vergeleken met krachttraining in patiënten met MS met zowel objectieve als subjectieve problemen met handvaardigheid. Beide groepen trainden thuis 30 minuten per dag en vijf dagen per week gedurende vier weken. De dexteritygroep (n=19, gemiddeld 49,2 ± 10,9 jaar oud, 70% vrouw, gemiddelde EDSS 4,3 ± 1,5) werd gevraagd een serie van zes handvaardigheidsoefeningen uit te voeren: vingertikken, cirkels kruisen, munten omkeren, moeren op bouten schroeven, klei modelleren. De krachttraininggroep (n=19, gemiddeld 51,9 ± 8,0 jaar oud, 63% vrouw, gemiddelde EDSS 4,8 ± 1,0) werd gevraagd een serie van zeven krachtoefeningen uit te voeren met een theraband: flexie elleboog, extensie elleboog, hand abductie, hand pronatie, hand supinatie, hand extensie en hand flexie. De groepen werden vergeleken op de uitkomsten handknijpkracht (gemeten met een dynamometer) en armhandfunctie (gemeten met de *Chedoke Arm and Hand Activity Inventory* (CAHAI-8)).

Resultaten

Gezien de variatie in inhoud van de interventies, controle behandelingen en uitkomstmaten, is er gekozen om de resultaten van de studies niet te poolen. De resultaten worden daarom per studie beschreven.

1. Arm/handkracht (cruciale uitkomstmaat)

Er waren vier studies die armhandfunctietraining hebben vergeleken met een controlegroep en één studie die twee alternatieve behandelingen heeft vergeleken op handkracht. Handknijpkracht en vingerknijpkracht werden gemeten met een dynamometer. Er zijn geen studies gevonden waarin de armkracht is bepaald.

Handknijpkracht

Rocca (2018) vergeleek AOT (n=20) met een controle behandeling (n=21) en vond een grotere toename in de mediane (interkwartielrange) handknijpkracht in de AOT-groep (pre: 15,9 (2 tot 45) kg, post: 19,2 (2 tot 47) kg.) dan in de controlegroep (pre: 13 (1 tot 38) kg, post: 15,3 (1 tot 32) kg); verschil tussen groepen: p=0,04.

Ortiz-Rubio (2016) vergeleek gesuperviseerde armhandfunctietraining door een ergotherapeut en fysiotherapeut (n=19) met een controlegroep die een folder met mobilisatie en rekoefeningen ontving (n=18). Er werd een grotere toename in handknijpkracht gevonden in de interventiegroep dan in de

controlegroep (gemiddeld verschil interventiegroep: 6,4 (4,1) kg, controlegroep: 0,7 (4,3) kg, verschil tussen groepen: $p=0,01$).

Feys (2015) vergeleek robot-ondersteunde armhandfunctietraining ($n=9$) met gebruikelijke zorg ($n=8$), maar heeft het verschil tussen de groepen ten aanzien van handknijpkracht niet gerapporteerd. Er werden geen statistische significante veranderingen over tijd binnen de groepen gevonden (verschil in mediaan robottherapie: -0,3 kg; gebruikelijke zorg: 0,7).

Bonzano (2014) vergeleek taak-georiënteerde armhandfunctietraining ($n=15$) met een controle behandeling ($n=15$) en vond geen significant verschil tussen de groepen over tijd (tijd \times groep interactie, $p=0,92$; resultaten verder alleen weergegeven in een figuur).

Kamm (2015) vergeleek dexteritytraining ($n=19$) met krachttraining ($n=19$). Het gecorrigeerde verschil tussen de twee groepen was niet statistisch significant; gemiddeld verschil rechts: -1,6, 95%BI: -3,6 tot 0,5, $p=0,27$; links: -1,5, 95%BI -4,2 tot 1,3, $p=0,46$.

Vingerknijpkracht

Twee studies vergeleken de interventie- en controlegroepen op vingerknijpkracht (pinch).

In de studie van Rocca (2018) ontvingen 20 patiënten AOT en 21 patiënten de controleconditie. Het verschil tussen de groepen ten aanzien van vingerknijpkracht is niet gerapporteerd. In beide groepen steeg de mediane (interkwartielrange) vingerknijpkracht: AOT pre: 4,9 (0,5 tot 10) kg., post: 5,2 (1 tot 13) kg.; controlegroep pre: 4,2 (0,4 tot 13) kg., post: 4,6 (0,4 tot 11) kg.

Ortiz-Rubio (2016) vond een grotere toename in vingerknijpkracht in de groep die gesuperviseerde armhandfunctietraining door een ergotherapeut en fysiotherapeut ontving ($n=19$, gemiddeld verschil: $1,3 \pm 0,8$) dan in de controlegroep die een folder met mobilisatie en rekoefeningen ontving ($n=18$, gemiddeld verschil: $0,01 \pm 1,5$); verschil tussen de groepen $p=0,02$.

Gezien de heterogeniteit in onderzochte interventies, en de heterogeniteit in de manier van rapportage van de resultaten (pre-post scores versus veranderscores, mediaan (IQR) versus gemiddelde (SD)) is er gekozen om de resultaten van de studies niet te poolen.

2. Armhandfunctie (cruciale uitkomstmaat)

Er zijn vier studies gevonden waarin het effect van armhandfunctietraining ten opzichte van een controleconditie met betrekking tot de uitkomstmaat armhandfunctie is onderzocht. Hiernaast is één studie gevonden waarin twee alternatieve behandelingen werden vergeleken. Vier studies maten armhandfunctie met de ARAT (range 0 tot 57), één studie gebruikte de WMFT (range 0 tot 85), twee studies de FMA (range 0 tot 66), twee studies de MI (range 0 tot 100), drie de MAL (range 0 tot 10) of één van de subschalen en één studie de CAHAI-8 (range 0 tot 56). Voor alle testen geldt dat hogere scores beter functioneren reflecteren.

Mark (2018) rapporteerde dat de scores op de WMFT niet verschilden tussen de groepen over tijd ($n=10$ in beide groepen; effectgrootte (f): 0). De score op de WMFT is tijdens de studie toegenomen van 41,5 (5,2) tot

47,9 (9,0) in de interventiegroep (CIMT) en van 34,7 (12,0) tot 41,0 (10,1) in de controlegroep, $p=0.6$. Men rapporteerde wel een verschil tussen de groepen over tijd in de scores op de MAL Arm Use schaal, effectgrootte (f): 1.6, in het voordeel van de interventiegroep.

Ortiz-Rubio (2016) vergeleek een groep die gesuperviseerde armhandfunctietraining door een ergotherapeut en fysiotherapeut ontving ($n=19$) met een controlegroep die een folder met mobilisatie en rekoefeningen ontving ($n=18$). De interventiegroep liet een significant ($p<0.001$) grotere toename in ARAT score zien ten opzichte van de controlegroep: gemiddeld verschil interventie: 2,2 (0,6), controle: 0,2 (0,9).

Feys (2015) heeft de verschillen in scores tussen de groepen (robottherapie $n=9$, gebruikelijke zorg $n=8$) niet gerapporteerd. Wel is per meetinstrument voor de twee groepen het verschil in mediaan gerapporteerd: 1) ARAT: robottherapie: -2,0, gebruikelijke zorg: -1,0; 2) MI: robottherapie: -8, gebruikelijke zorg: -6,5; 3) FMA: robottherapie: 0,0, gebruikelijke zorg: 1,0; MAL: robottherapie: -0,1, gebruikelijke zorg: -0,1).

Bonzano (2014) vergeleek taak-georiënteerde armhandfunctietraining ($n=15$) met een controle behandeling ($n=15$) en vond geen significant verschil in ARAT score tussen de groepen over tijd (tijd \times groep interactie, $p=0,51$; resultaten verder alleen weergegeven in een figuur). Wel werd er een significant verschil in IHI scores over tijd gevonden (tijd \times groep interactie, $p<0,01$), in het voordeel van de interventiegroep.

Gandolfi (2018) vergeleek robot-ondersteunde handfunctietraining ($n=23$) met conventionele handfunctietraining ($n=21$) en vond geen statistisch significant verschil tussen de groepen over tijd in:

- de gemiddelde (SD) ARAT score: robot pre: 51,7 (14,9), post: 54,6 (13,7); conventioneel pre: 41,6 (14,6), post: 45,1 (13,4);
- de gemiddelde (SD) FMA score: robot pre: 41,6 (15,2), post: 46,5 (14,4); conventioneel, pre: 52,7 (12,6), post: 57,1 (11,3);
- de gemiddelde (SD) MI: robot pre: 81,2 (17,1), post: 84,9 (14,2); conventioneel, pre: 80,7 (14,0), post: 84,7 (13,3);
- De gemiddelde (SD) MAL, Quality of movement: robot pre: 97,0 (41,4), post: 102,2 (42,2); conventioneel, pre: 95,9 (40,0), post: 100,7 (41,4).

Kamm (2015) vergeleek dexteritytraining ($n=19$) met krachttraining ($n=19$). Het gecorrigeerde verschil tussen de twee groepen was niet statistisch significant (gemiddeld verschil: -0,3, 95%BI: -1,4 tot 0,7, $p=0,62$).

Gezien de heterogeniteit in onderzochte interventies, en de heterogeniteit in de manier van rapportage van de resultaten (pre-post scores versus veranderscores, mediaan (IQR) versus gemiddelde (SD)) is er gekozen om de resultaten van de studies niet te poolen.

3. Activiteiten dagelijks leven (belangrijke uitkomstmaat)

Er was één studie die armhandfunctietraining ten opzichte van een controleconditie op de uitkomstmaat activiteiten dagelijks leven heeft onderzocht.

Rocca (2018) vergeleek AOT ($n=20$) met een controle behandeling ($n=21$) op zelfstandigheid gemeten met

de FIM (range 18 tot 126), maar heeft het verschil tussen de groepen niet gerapporteerd. De mediane (interkwartielrange) FIM score steeg in de interventiegroep van 33 (12 tot 42) naar 34,5 (14 tot 42) en bleef gelijk in de controlegroep (pre: 36 (23 tot 42), post: 36 (23 tot 42)).

4. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Er zijn geen studies gevonden die armhandfunctietraining vergeleken met gebruikelijke zorg, dan wel geen behandeling, ten aanzien van de op de uitkomstmaat kwaliteit van leven.

Er was één studie waarin twee alternatieve behandelingen werden vergeleken. Gandolfi (2018) vergeleek robot-ondersteunde handfunctietraining (n=23) met conventionele handfunctietraining (n=21) en vond geen significant verschil tussen de groepen over tijd in de gemiddelde (SD) MSQoL-54 score voor fysieke gezondheid (robot pre: 42,5 (19,2), post: 44,8 (18,6); conventioneel pre: 43,9 (17,2), post: 43,2 (18,8)) of mentale gezondheid (robot pre: 54,6 (25,8), post: 58,8 (22,1); conventioneel pre: 56,8 (19,4), post: 60,8 (23,2)).

Bewijskracht van de literatuur

Arm/handkracht, armhandfunctie (cruciale uitkomstmaten), activiteiten dagelijks leven, kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor de uitkomstmaten handkracht, armhandfunctie, activiteiten dagelijks leven en kwaliteit van leven is gebaseerd op gerandomiseerde trials en start daarmee op "hoog". Echter, aangezien voor elk type vergelijking slechts één studie beschikbaar is, en de studies gebaseerd zijn op kleine aantallen (n<50) is de bewijskracht verlaagd met twee niveaus (imprecisie). Daarbij is de bewijskracht verder verlaagd met één niveau vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: gebrek aan blindering (n=3), onduidelijkheden rondom blindering (n=2), onduidelijkheden rondom de randomisatie (n=1) en onduidelijkheden rondom loss to follow-up (n=2)). Erkend wordt dat blindering in dit type studies vaak lastig is. Echter, dit neemt niet weg dat het ontbreken van blindering nog altijd kan leiden tot bias. Overigens tellen ook de andere beperkingen in de onderzoeksopzet mee in de overweging om hiervoor af te waarderen (zie ook de risk of bias tabel). Daarmee komt de bewijskracht voor de uitkomstmaten handkracht, armhandfunctie en zelfzorg/AD uit op "zeer laag".

Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Er waren geen studies die armhandfunctietraining vergeleken met gebruikelijke zorg of geen behandeling op de uitkomstmaten armkracht en kwaliteit van leven. Voor deze uitkomstmaten kan de bewijskracht daarom niet gegradeerd worden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende zoekvragen:

Welke behandelingen zijn effectief (1) ten opzichte van gebruikelijke zorg of niet behandelen; (2) superioriteit van de ene behandeling ten opzichte van een andere?

P: mensen met armhandfunctie problemen als gevolg van multipale sclerose (MS);

I: armhandfunctietraining, dexterity training, krachttraining, robot/technology-based training;

- C:** gebruikelijke zorg, wachtlijst, geen behandeling, actieve controle groep;
O: arm/handkracht, armhandfunctie, activiteiten dagelijks leven, kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte arm/handkracht en armhandfunctie voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en activiteiten dagelijks leven en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte uitkomsten.

De werkgroep definieerde een verschil van ≥ 0.5 SD of > 0.5 SMD als een klinisch relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Cinahl (via EBSCO) en Cochrane (via Wiley) is op 15 mei 2019 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 243 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (1) gerandomiseerde klinische trials of systematische reviews van gerandomiseerde klinische trials, (2) mensen met armhandfunctie problemen als gevolg van MS gebaseerd op klachten van de persoon zelf of zoals gemeten met een objectief instrument, (3) interventiegroep ontvangt armhandfunctietraining, dexterity training, krachttraining of robot/technologie-ondersteunde training, (4) controle groep ontvangt gebruikelijke zorg, geen behandeling of een actieve controle behandeling, (5) rapporteert ten minste één van de genoemde uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 45 studies voorgeselecteerd. De systematische review van Lamers (2016) voldeed deels aan de PICO, maar includeerde tevens niet-gerandomiseerde studies en studies die geen armhandfunctie-gerelateerd inclusie criterium hanteerden. Slechts twee van de 31 studies in die review bleken aan de huidige inclusiecriteria te voldoen. Daarom werd er voor gekozen om deze twee losse studies te includeren en niet van de review uit te gaan. Aanvullend werden drie gerandomiseerde trials geselecteerd die gepubliceerd zijn na publicatie van de review van Lamers (2016) en twee studies die interventies onderling vergeleken. In totaal werden daarom 40 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en zeven studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Zeven RCT's zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Barghi A, Allendorfer JB, Taub E, Womble B, Hicks JM, Uswatte G, Szaflarski JP, Mark VW. Phase II Randomized Controlled Trial of Constraint-Induced Movement Therapy in Multiple Sclerosis. Part 2: Effect on White Matter Integrity. Neurorehabil Neural Repair. 2018 Mar;32(3):233-41.
- Bertoni R, Lamers I, Chen CC, Feys P, Cattaneo D. Unilateral and bilateral upper limb dysfunction at body functions, activity and participation levels in people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2015 Oct;21(12):1566-74.
- Boffa G, Tacchino A, Sbragia E, Schiavi S, Droby A, Piaggio N, Bommarito G, Girardi G, Mancardi GL, Bricchetto G, Inglese M. Preserved brain functional plasticity after upper limb task-oriented rehabilitation in progressive multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2020 Jan;27(1):77-84.
- Bonzano, L., Tacchino, A., Bricchetto, G., Roccatagliata, L., Dessypris, A., Feraco, P., ... & Bove, M. (2014). Upper limb motor rehabilitation impacts white matter microstructure in multiple sclerosis. Neuroimage, 90, 107-116.
- Feys, P., Coninx, K., Kerkhofs, L., De Weyer, T., Truyens, V., Maris, A., & Lamers, I. (2015). Robot-supported upper limb training in a virtual learning environment: a pilot randomized controlled trial in persons with MS. Journal of neuroengineering and rehabilitation, 12(1), 60.
- Kamm, C. P., Mattle, H. P., Müri, R. M., Heldner, M. R., Blatter, V., Bartlome, S., Lüthy, J., Imboden, D., Pedrazzini, G., Bohlhalter, S., Hilfiker, R., & Vanbellingen, T. (2015). Home-based training to improve manual dexterity in patients with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. Multiple sclerosis, 21(12), 1546-1556.
- Keiko McCreary J., Rogers JA, Forwell SJ. (2018) Upper Limb Intention Tremor in Multiple Sclerosis. An Evidence-Based Review of Assessment and Treatment. Int J MS Care.20, 211-223.
- Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, Herbert J. Natural history of multiple sclerosis symptoms. Int J MS Care. 2013 Fall;15(3):146-58.
- Lamers, I., Maris, A., Severijns, D., Dielkens, W., Geurts, S., Van Wijmeersch, B., & Feys, P. (2016). Upper Limb Rehabilitation in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. Neurorehabilitation and neural repair, 30(8), 773-793.
- Mark, V. W., Taub, E., Uswatte, G., Morris, D. M., Cutter, G. R., Adams, T. L., Bowman, M.H., & McKay, S. (2018). Phase II randomized controlled trial of constraint-induced movement therapy in multiple sclerosis. Part 1: Effects on real-world function. Neurorehabilitation and neural repair, 32(3), 223-232.
- Ortiz-Rubio, A., Cabrera-Martos, I., Rodríguez-Torres, J., Fajardo-Contreras, W., Díaz-Pelegriña, A., & Valenza, M. C. (2016). Effects of a home-based upper limb training program in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Archives of physical medicine and rehabilitation, 97(12), 2027-2033.
- Rocca, M. A., Meani, A., Fumagalli, S., Pagani, E., Gatti, R., Martinelli-Boneschi, F., ... & Filippi, M. (2018). Functional and structural plasticity following action observation training in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 1352458518792771.
- van Leeuwen LM, Mokkink LB, Kamm CP, de Groot V, van den Berg P, Ostelo RWJG, Uitdehaag BMJ. Measurement properties of the Arm Function in Multiple Sclerosis Questionnaire (AMSQ): a study based on Classical Test Theory. Disabil Rehabil. 2017 Oct;39(20):2097-2104.
- Waliño-Paniagua CN, Gómez-Calero C, Jiménez-Trujillo MI, Aguirre-Tejedor L, Bermejo-Franco A, Ortiz-Gutiérrez RM, Cano-de-la-Cuerda R. Effects of a Game-Based Virtual Reality Video Capture Training Program Plus Occupational Therapy on Manual Dexterity in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. J Healthc Eng. 2019 Apr 22;2019:9780587.
- Webster A, Poyade M, Rea P, Paul L. The Co-design of Hand Rehabilitation Exercises for Multiple Sclerosis Using Hand Tracking System. Adv Exp Med Biol. 2019;1120:83-96.

Leefstijl bij MS

De effecten van leefstijl kunnen gezien worden als algemene gezondheidseffecten (effecten die ook bij mensen zonder MS optreden, bijvoorbeeld verbetering van de conditie) en ziekte specifieke effecten (zoals bijvoorbeeld remmende werking op de progressie van de aandoening).

De Hartstichting onderscheidt drie componenten ten aanzien van gezond leven: gezond eten (minder suiker, vet, zout en alcohol), bewegen en ontspannen. Hier kan niet roken aan worden toegevoegd. Er is een associatie tussen roken en het ontstaan van MS, maar ook tussen roken en progressie van MS. Rokers hebben een verhoogde kans op MS en de beloopsvorm relapsing remitting MS (RR-MS) gaat eerder over in de secundair progressieve fase.

In deze richtlijn wordt er specifiek aandacht besteed aan bewegen en voeding.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Beweging bij MS

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van een (gecombineerde) leefstijlinterventie waarin bewegen een rol speelt met betrekking tot de ziekteprogressie en het welbevinden van patiënten met MS?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Vraag bij consulten regelmatig expliciet naar beweeggedrag, motivatie om te bewegen en naar belemmeringen om te bewegen.

Leg de positieve effecten van bewegen op de gezondheid uit.

Motiveer de patiënt om een beweegactiviteit te gaan/blijven doen.

Aanbeveling 2

Overweeg bij patiënten met MS die niet zelfstandig een actieve leefstijl kunnen onderhouden, verwijzing voor ondersteuning bij het starten en volhouden van een beweegprogramma.

Benoem aan de patiënt dat

- sporten bij MS geen negatieve invloed op de progressie van de aandoening heeft;
- door bewegen al bestaande klachten tijdelijk kunnen verergeren en dat dat invloed kan hebben op de kans op een blessure of vallen;
- men moet blijven bewegen om daar de positieve effecten van te behouden.

Evalueer de manier van bewegen met de patiënt en bespreek het belang van een verantwoorde en veilige uitvoering. Zorg voor borging van beweeggedrag.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Naar aanleiding van de literatuursamenvatting kunnen er geen conclusies worden getrokken ten aanzien van het effect van vibratie training op een vibratieplatform volgens een progressief programma bij mensen met relapse-remitting MS. De bewijskracht is zeer laag vanwege beperkingen in de methodologische opzet van de studie en het lage aantal beschikbare studies en kleine patiënten aantallen. Verder heeft de interventiegroep een beweegregime gehad versus standaardzorg bij de controlegroep. Dit betekent dat het gunstige effect van de interventiegroep ook het resultaat zou kunnen zijn van het bewegen op zich. Ten aanzien van andere bewegingsgerichte leefstijlinterventies werden geen studies gevonden die zich primair richtten op de effecten ten aanzien van ziekteprogressie.

De laatste jaren is er in de literatuur aandacht voor de relatie tussen bewegen ('exercise') en bloedspiegels van beschermende neurotrofe factoren als Brain Derived Neurotrophic Factor. (Briken, 2016; Wens, 2016;

Negaresh, 2019). Patiënten met MS blijken lagere serumgehalten BDNF te hebben dan gezonde proefpersonen en training kan deze concentraties verhogen. In relatie tot onze onderzoeksvraag is dit indirect bewijs en het is nog onduidelijk welke dosering van training nodig is voor deze gunstige effecten.

Echter, onderzoek uit 2005 (Motl, 2005) liet al overtuigend zien dat patiënten met MS minder lichamelijk actief zijn dan op basis van de neurologische verschijnselen verklaard kan worden. In de tussentijd is het steeds duidelijker geworden dat fysieke training kan bijdragen aan het verbeteren van lichamelijke functie, lichamelijke fitheid, dagelijkse activiteiten, kwaliteit van leven, welzijn en participatie in sociaal maatschappelijke activiteiten (Motl, 2017). Toch laat een recentere update (Kinnett-Hopkins, 2017) van de review van Motl uit 2005 zien dat de situatie niet is veranderd. Het blijft wenselijk om het gezond beweeggedrag en het fysieke activiteitsniveau van patiënten met MS te bevorderen.

Voor het bevorderen van lichamelijke fitheid van patiënten met MS, zoals kracht van de onderste extremiteit en cardiorespiratoire fitheid, bestaat evidentie. Aangenomen wordt dat de verbetering in aerobe fitheid groot genoeg is om de kans op het optreden van welvaartsziekten te verminderen, wat het klinisch relevant maakt (Langeskov-Christensen, 2015; Platta, 2016; Motl, 2017). Positieve gezondheidseffecten die worden toegeschreven aan sportief bewegen bij mensen met een chronische aandoening zijn binnen de grenzen van de aandoening waarschijnlijk vergelijkbaar met gezonden (Langeskov-Christensen, 2015). Toekomstig onderzoek zal dit en het effect op ziekte progressie moeten bevestigen.

Patiënten met MS kunnen in hun enthousiasme om sportief te bewegen geremd worden door de minder plezierige effecten van lichamelijke inspanning. Hoewel aangenomen wordt dat gezond bewegen geen negatieve invloed heeft op hoe de aandoening zich ontwikkelt, kunnen bestaande klachten tijdelijk toenemen. Bekende voorbeelden van tijdelijke verergering van klachten door lichamelijke inspanning zijn toename van vermoeidheid, krachtsvermindering, gevoelsstoornissen of vermindering van het gezichtsvermogen. Het überhaupt optreden en de duur van eventuele toename van al bestaande klachten door inspanning verschilt van persoon tot persoon. Daarbij verschilt ook de mate van intensiteit van bewegen dat getolereerd wordt van persoon tot persoon. Er dient bij training rekening te worden gehouden met dit effect omdat dit invloed kan hebben op de veiligheid waarmee getraind wordt en het de kans op het oplopen van een blessure vergroot.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Doelen van gezond beweeggedrag verschillen per individu. De positieve gezondheidseffecten van bewegen treden in principe ook op bij patiënten met MS, wat zich uit in de samenstelling van beweginginterventies die vaak tot doel hebben het verbeteren van uithoudingsvermogen en spierkracht, vermindering van depressies en pijn, toename van algeheel welbevinden (eigenwaarde) en tegengaan van de negatieve effecten van langdurig stilzitten. Daarnaast speelt het verbeteren van lichamelijke vaardigheden vaak een dominante rol in de revalidatie. Training van loopvaardigheid (loopsnelheid en loopuithoudingsvermogen) (Pearson, 2015; Langeskov-Christensen, 2015; Learmonth, 2016; Tholen, 2019) en balans (Paltamaa, 2012; Langeskov-Christensen, 2015; Tholen, 2019) bij patiënten met MS levert gunstige en klinisch relevante effecten op.

Bovendien heeft bewegingsactiviteit een gunstig effect op bij MS veel voorkomende spasticiteit.

Naar mening van de werkgroep dienen zorgprofessionals gezond beweeggedrag bij patiënten met MS te stimuleren. Er is geen duidelijkheid over de dosering van bewegen om de voordelen van bewegen te kunnen bereiken. De beweegrichtlijnen voor volwassenen (Gezondheidsraad, 2017) schrijven minstens 150 minuten per week aan matig intensieve inspanning voor, verspreid over diverse dagen. Langer, vaker en/ of intensiever bewegen geeft extra gezondheidsvoordeel. Doe minstens tweemaal per week spier- en botversterkende activiteiten, voor ouderen gecombineerd met balansoefeningen. Voorkom veel stilzitten.

Daar waar het patiënten met MS vaak wel lukt om binnen behandelprogramma's te blijven trainen, blijkt het komen tot een gedragsverandering waarbij gezond beweeggedrag vast onderdeel van het dagelijks leven wordt na behandeling door bijvoorbeeld een fysiotherapeut, lastiger. Om de positieve effecten van bewegen vast te houden, moet de leefstijl echter voorgoed worden volgehouden.

Net als bij gezonde mensen zijn er barrières om te (blijven) sporten en deze barrières zijn per individu verschillend. Kosten, toegankelijkheid, aanbod van trainingsfaciliteiten en reistijd tot activiteit kunnen bijvoorbeeld barrières opwerpen. Mogelijkheid tot (aangepast) trainen op eigen niveau, lotgenotencontact, goede begeleiding en kunnen kiezen voor iets dat je echt leuk vindt kunnen faciliterend werken.

Kosten (middelenbeslag)

De bewijskracht van de meerwaarde van vibratietraining bij patiënten met MS ten aanzien van reductie van progressie van MS is laag en er zijn geen andere voordelen van trilplaat behandeling. Hierdoor wegen, naar mening van de werkgroep, de voordelen van triplaatbehandeling niet op tegen de kosten hiervan.

Net als bij gezonde personen, heeft bewegen bij patiënten met MS verscheidene positieve effecten, maar vergt het ook een investering. Bewegen kost tijd en vaak zijn er ook financiële kosten (bijvoorbeeld lidmaatschap sportschool/sportclub, materiaal et cetera).

Relatief goedkope oplossingen zijn: het afspreken met een 'beweegmaatje' om samen te bewegen. Er zijn op verschillende media (televisie, internet, via apps/smartwatches et cetera) mogelijkheden om oefenschema's te volgen en beweging zelf te monitoren. Tevens heeft de Hartstichting een folder uitgebracht met adviezen om bewegen te initiëren en vol te houden. Bovendien wordt gezondheidswinst niet alleen behaald met trainingsprogramma's, maar ook door actief te zijn in het dagelijks leven, zoals lopen of de fiets pakken. Verdere eenvoudige en goedkope adviezen rond het verbeteren van bewegingsgedrag en leefstijl kan worden gegeven aan de hand van het Leefstijlroer van de Vereniging Arts en Leefstijl.

De kosten voor beweeg interventies zijn relatief laag en kunnen naar mening van de werkgroep verantwoord worden wanneer de patiënt positieve effecten van de interventie ervaart in termen van meer kunnen doen in het dagelijks leven en een betere kwaliteit van leven ervaren.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het beantwoorden van de vraag waarom patiënten met MS, ondanks de positieve effecten van bewegen toch een minder lichamelijk activiteitsniveau hebben dan op basis van hun neurologische klachten verklaard kan worden is complex. Zorgprofessionals, zoals fysiotherapeut, revalidatiearts, ergotherapeut, bewegagoog, sociaal werker gezondheidszorg / medisch maatschappelijk werker zijn vanuit hun contact met patiënten een

belangrijke schakel in het promoten van gezond beweeggedrag. Dit start met de behandeling die voortkomt uit een behandelvraag van de patiënt. Onderdeel van het beantwoorden van de hulpvraag zou moeten zijn dat er aandacht wordt besteed aan het bewegen na de behandeling. Vaak lukt het patiënten wel om een trainingsprogramma vol te houden, maar zakt gezond beweeggedrag daarna weg.

Indien mogelijk zou aangemoedigd moeten worden dat patiënten met MS zelfstandig verder gaan met een manier van gezond bewegen. Bij het komen tot een keuze dient tijd uitgetrokken te worden om beweeggedrag en eventuele barrières om te (blijven) bewegen te bespreken. Ook borging van beweeggedrag dient te worden besproken. Bij bewegen volgens de beweegrichtlijn, hoeft er geen sprake te zijn van sport, maar kan er ook op matig intensieve activiteiten, zoals wandelen of fietsen worden ingezet. Dit betekent dat deze beweegrichtlijn voor vrijwel iedere mobiele patiënt met MS bereikbaar is.

Indien de patiënt kiest voor een vorm van sportief bewegen, dan wordt naast de relatie behandelaar-patiënt ook de relatie behandelaar-sportsector heel relevant. Een overzichtsstudie (Leenaars, 2015) naar samenwerking tussen zorg- en sportsector identificeerde bevorderende en remmende factoren. Bevorderend voor de verwijzing van patiënten van artsen en fysiotherapeuten naar lokale sportfaciliteiten is het bewustzijn van de beschikbare diensten en de inhoud van de ondersteuning van hun patiënten en het opbouwen van een samenwerkingsrelatie. Financiering of vergoeding van de sportactiviteit is belangrijk voor het slagen van de implementatie. Belemmerend voor een goede verwijzing zijn bijvoorbeeld slechte communicatie, ontbreken van terugrapportage naar de behandelaar over de vordering van de patiënt, en beperkte medische kennis van de sporttrainer. Ook de beperkte tijd die fysiotherapeuten kunnen investeren in de samenwerking wordt als belemmerend gezien.

Opvallend genoeg leidt vooral ook het succes van samenwerking tussen gezondheidszorg en sportfaciliteit tot problemen in samenwerking. Het hoge aantal patiëntverwijzingen leidde tot overbezetting, wat vervolgens weer resulteerde in het verminderen van het aantal verwezen patiënten die de sportfaciliteit kunnen gebruiken (Leenaars, 2015; Supper, 2015). Naast deze specifieke factoren zijn algemene factoren van intersectorale samenwerking geïdentificeerd, zoals communicatie, duidelijkheid over rollen en verantwoordelijkheden, capaciteit, leiderschapskwaliteiten en vertrouwen (Leenaars, 2015; Supper, 2015).

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Aanbeveling 1

Hoewel er uit het literatuuronderzoek zeer lage evidentie is gekomen voor de effecten van bewegen op progressie van Multiple Sclerose, adviseert de werkgroep toch om een actieve leefstijl te bevorderen bij patiënten met MS. Er is geen duidelijke evidentie voor het toepassen van behandeling met trilplatforms.

Er zitten waarschijnlijk, net als bij gezonde mensen, gezondheidswinst voordelen voor patiënten met MS aan het handhaven van een actieve leefstijl en daarom adviseert de werkgroep om beweeggedrag bij patiënten met MS te promoten en indien nodig te ondersteunen. Veel patiënten zullen bereid en in staat zijn om zelf te gaan sporten met advies. Voor degenen die hiertoe niet in staat zijn, valt eerstelijns fysiotherapie met bijvoorbeeld een MS-beweeegroep te overwegen, zodat zij laagdrempelig kunnen bewegen.

Aanbeveling 2

De voordelen van bewegen en manieren om zonder hulp in beweging te komen en te blijven zijn hierboven uitgebreid besproken. Voor patiënten die wel gemotiveerd zijn om te (blijven) bewegen, maar bij wie het door fysieke of cognitieve beperkingen niet lukt om zelfstandig actief te blijven, is verwijzing naar fysiotherapie, beweegagoog voor deelname aan een MS-beweggroep of coaching te overwegen. Doordat MS op de lijst van chronische aandoeningen staat is het merendeel van de kosten declarabel bij de zorgverzekeraar. Naar mening van de werkgroep zijn de voordelen en gezondheidswinst groter dan de nadelen.

Bij multidisciplinaire revalidatie stelt het doorverwijzen naar een beweegactiviteit patiënten in staat om de tijdens de revalidatie behaalde resultaten wat betreft loopvermogen en conditie vast te houden. Naar mening van de werkgroep is dit een integraal onderdeel van de revalidatie.

Veel revalidatieteams werken met bewegingsagogen/psychomotorisch therapeuten met wie de patiënt sportactiviteiten kan verkennen en die kennis hebben van sport mogelijkheden in de periferie voor patiënten met beperkingen. Vormen van aangepast sportaanbod in de eigen omgeving zijn ook te vinden via www.unieksporten.nl of www.sportindebuurt.nl.

Gezien het progressieve karakter van MS en gezien de uitval bij sportactiviteiten, is het belangrijk om bij nacontroles aandacht te besteden aan het volhouden van beweeggedrag en eventuele nieuwe barrières hierin en , indien mogelijk, hierop met de patiënt beleid te maken.

Onderbouwing

Achtergrond

In deze module wordt ingegaan op het effect van bewegen op ziekteprogressie bij patiënten met MS. Het effect van bewegen op de eerder genoemde andere parameters wordt als bekend verondersteld.

Conclusies

1. EDSS (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of een bewegingsgerichte leefstijlinterventie (in de vorm van vibratietraining) een effect heeft op de EDSS-score van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Ebrahimi, 2015)</i>
----------------------------	--

2. Aantal laesies (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Er werden geen studies gevonden die het aantal laesies zichtbaar op een MRI rapporteerden als primaire uitkomstmaat.
--------------------	--

3. Relapse rate (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Er werden geen studies gevonden die de relapse rate rapporteerden als primaire uitkomstmaat.
--------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er is één studie gevonden die de PICO beantwoordt, en waarbij Extended Disability Status Scale (EDSS) werd meegenomen als primaire uitkomstmaat. Ten aanzien van het aantal laesies en de relapse rate werden geen studies gevonden. De gevonden studie en het resultaat daarvan wordt hieronder beschreven.

Ebrahimi (2015) onderzocht het effect van vibratie training op een vibratieplatform volgens een progressief programma (de tijdsduur van oefeningen nam toe gedurende het programma) bij mensen met relapse-remitting MS zoals geformuleerd in de McDonalds criteria in een RCT. De interventie duurde 10 weken met drie trainingen per week waar tussen minimaal 48 uur rust was ingepland. De interventiegroep (n=17; leeftijd=37,1 ± 8,4 jaar; geslacht: 31% man; ziekteduur=6,5 ± 4,17 jaar; EDSS=3,12 ± 1,19) werd vergeleken met een groep die doorging met hun normale leven, zonder extra aanvullende fysieke activiteiten (n= 17; leeftijd=40,8 ± 10,6; geslacht: 14% man; ziekteduur=10,5 ± 6,4; EDSS=3,10 ± 0,76). EDSS werd opnieuw gemeten aan het einde van het trainingsprogramma. Vanwege de aard van de interventie waren patiënten en zorgverleners zich bewust van de uitkomst van randomisatieprocedure, maar de metingen werden uitgevoerd door een voor de randomisatie geblindeerd persoon. In de controlegroep bevonden zich drie personen en in de interventiegroep één persoon die de studie niet afmaakten, waardoor de data van de studie niet compleet waren.

Resultaten

1. EDSS (cruciale uitkomstmaat)

Ebrahimi (2015) rapporteerde aan de hand van een ANCOVA analyse dat de EDSS-score na tien weken training significant lager was in de interventiegroep (EDSS: 2,65 ± 1,2) ten opzichte van de controlegroep (EDSS: 3,03 ± 0,69). Het verschil tussen de groepen betrof -0,38 SD van de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep en werd niet klinisch relevant geacht.

2. Aantal laesies (belangrijke uitkomstmaat)

Er werden geen studies gevonden die het aantal laesies zichtbaar op een MRI rapporteerden als primaire uitkomstmaat.

3. Relapse rate (klinisch) (belangrijke uitkomstmaat)

Er werden geen studies gevonden die de relapse rate rapporteerden als primaire uitkomstmaat.

Bewijskracht van de literatuur

1. EDSS (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat EDSS is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: er kon geen goede blinding worden toegepast met betrekking tot de interventie ten aanzien van de patiënten, 1 niveau) en het kleine aantal studies met een zeer gering aantal patiënten (imprecisie, 2 niveaus).

2. Aantal laesies (belangrijke uitkomstmaat)

Er werden geen studies gevonden die het aantal laesies zichtbaar op een MRI rapporteerden als primaire uitkomstmaat.

3. Relapse rate (klinisch) (belangrijke uitkomstmaat)

Er werden geen studies gevonden die de relapse rate rapporteerden als primaire uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is het effect van een bewegingsgerichte leefstijlinterventie op ziekteprogressie bij patiënten met MS?

P: patiënten met MS;

I: bewegingsgerichte leefstijlinterventie;

C: standaardzorg, wachtlijst, geen behandeling, geen bewegingsgerichte leefstijlinterventie;

O: extended Disability Status Scale (EDSS), aantal laesies en atrofie zichtbaar op MRI, relapse rate (klinisch).

Relevante uitkomstmaten

De Extended Disability Status Scale (EDSS) is in de wetenschappelijke literatuur een veel gebruikte maat voor progressie van MS en uitkomstmaat voor onderzoek naar het effect van ziekte modulerende interventies. Een nadeel is dat in de EDSS de loopfunctie erg zwaar weegt in de gradering. Andere bij MS belangrijke determinanten voor invaliditeit, zoals cognitie, armfunctie en vermoeidheid worden buiten beschouwing gelaten. Bovendien is de score op de EDSS afhankelijk van meer factoren dan alleen ziekteprogressie. Desondanks achtte de werkgroep EDSS een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat, omdat deze veel gebruikt wordt in de literatuur om progressie van MS te meten. Verdere voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten zijn aantal laesies op MRI en relapse rate.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities van de hierboven geformuleerde uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde een verschil van 0,5 standardized mean difference tussen de groepen als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Cinahl (Ebsco) is op 26 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's) die zijn verschenen na 2000. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 614 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gezocht in tenminste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie en risk of bias beschikbaar) of RCT's waarin 1) de effecten van een bewegingsgerichte leefstijlinterventie ten opzichte standaardzorg, geen behandeling of een leefstijlinterventie zonder bewegingscomponent werd onderzocht, en 2) de uitkomstmaten EDSS, het aantal laesies en/of de relapse rate waren opgenomen als een primaire uitkomstmaat.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 28 studies voorgeselecteerd. Op basis van de referentielijsten van relevante overzichtsartikelen werden negen potentiële studies gevonden, komend tot een totaal van 37 studies. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 36 studies geëxcludeerd

(zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en werd één studie definitief geselecteerd.

Resultaten

Eén (Ebrahimi, 2015) studie is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Briken S, Rosenkranz SC, Keminer O, Patra S, Ketels G, Heesen C, Hellweg R, Pless O, Schulz KH, Gold SM. Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2016 Oct 15;299:53-58. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.007. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27725121.

Dalgas U, Stenager E. Exercise and disease progression in multiple sclerosis: can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? Ther Adv Neurol Disord. 2012 Mar;5(2):81-95. doi: 10.1177/1756285611430719.

Ebrahimi, A., Eftekhari, E., Etemadifar, M., (2015) Effects of whole body vibration on hormonal & functional indices in patients with multiple sclerosis. Indian Journal of Medical Research, 42(4), 450-8.

Gezondheidsraad. Beweegrichtlijn 2017:

<https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2017/08/22/beweegrichtlijnen-2017>

Kinnett-Hopkins D, Adamson B, Rougeau K, Motl R. People with MS are less physically active than healthy controls but as active as those with other chronic diseases: an updated meta-analysis. Mult Scler Relat Disord 2017;13:38-43.

Learmonth YC, Ensari I, Motl RW. Physiotherapy and walking outcomes in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. Phys Ther Rev 2016;21:160-72.

Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2015;45:905-23.

Leenaars KE, Smit E, Wagemakers A, Molleman GR, Koelen MA. Facilitators and barriers in the collaboration between the primary care and the sport sector in order to promote physical activity: A systematic literature review. Prev Med 2015;81:460-78.

Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, et al. Exercise in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol 2017;16:848-56.

Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. Mult Scler 2005;11:459-63.

Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, et al. Exercise in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol 2017;16:848-56.

Motl RW, Pilutti LA. Is physical exercise a multiple sclerosis disease modifying treatment? Expert Rev Neurother 2016; 16: 951-60.

Negaresh R, Motl RW, Zimmer P, Mokhtarzade M, Baker JS. Effects of exercise training on multiple sclerosis biomarkers of central nervous system and disease status: a systematic review of intervention studies. Eur J Neurol. 2019 May;26(5):711-721. doi: 10.1111/ene.13929. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30734989.

Paltamaa J, Sjogren T, Peurala SH, Heinonen A. Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Rehabil Med 2012;44:811-23.

Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil 2015;96:1339-48.

Platta M, Pilutti LA, Ensari E, Motl RW. The effect of exercise training on fitness in multiple sclerosis: a meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil 2016;97:1564-72.

Supper I, Catala O, Lustman M, Chemla C, Bourgueil Y, Letrilliart L. Interprofessional collaboration in primary health care: a

review of facilitators and barriers perceived by involved actors. *J Public Health (Oxf)* 2015;37:716-27.

Tholen R, Dettmers C, Henze T, et al. Bewegungstherapie zur Verbesserung der Mobilität von Patienten mit Multipler Sklerose. *Neurol Rehabil* 2019;25:3-40.

Wens I, Eijnde BO, Hansen D. Muscular, cardiac, ventilatory and metabolic dysfunction in patients with multiple sclerosis: implications for screening, clinical care and resistance exercise therapy, a scoping review. *J Neurol Sci* 2016; 367: 107–21.

Voeding bij MS

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van leefstijlinterventies die zijn gericht op voeding met betrekking tot de ziekteprogressie en het welbevinden van patiënten met MS?

Aanbeveling

Adviseer de patiënt om de richtlijn Gezonde voeding te volgen. Verwijs naar de volgende webpagina: <https://www.voedingscentrum.nl/professionals/schijf-van-vijf/hoe-zijn-de-richtlijnen-schijf-van-vijf-opgesteld.aspx>.

Vitamine D

Laat de vitamine D status bepalen bij aanvang van de behandeling/begeleiding. Suppleer de patiënt met vitamine D3 (5600iE/w) wanneer de vitamine D status lager is dan 75 nmol/l. Controleer na 3 tot 6 maanden de status opnieuw. Verhoog de dosering tot 2000-4000 IU/d indien het level nog niet toereikend is.

Bespreek de nadelen van vitamine D-deficiëntie.

Wahls en Jelinek

Bespreek de mogelijk nadelige effecten van Wahls of Jelinek diëten (en andere diëten), wanneer de patiënt aangeeft deze te willen volgen. Overweeg door te verwijzen naar een diëtist.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Omega-3 suppletie lijkt geen effect te hebben op ziekteprogressie gemeten op basis van het aantal nieuwe laesies bij patiënten met MS (lage bewijskracht). Ten aanzien van de Extended Disability Status Scale (EDSS)-score en aantal relapses is het effect onduidelijk. Het effect van vitamine D suppletie op de ziekteprogressie van patiënten met MS is eveneens onduidelijk vanwege de zeer lage bewijskracht. De gezamenlijke bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten voor zowel omega-3 of als vitamine D suppletie was zeer laag. De zeer lage bewijskracht werd voornamelijk veroorzaakt doordat veelal kleine studies werden uitgevoerd (omega-3, vitamine D) en/of door risk of bias (vitamine D). Er is dan ook behoefte aan kwalitatief goed opgezette studies met voldoende power.

Belangrijke uitkomstmaten als kwaliteit van leven en adverse events kunnen geen richting geven aan de klinische besluitvorming ten aanzien van omega-3 suppletie, vanwege eveneens lage bewijskracht. Ten aanzien van vitamine D suppletie lijkt er geen klinisch relevant verschil te zijn in adverse events (lage bewijskracht).

Hoewel er geen harde bewijzen zijn voor suppletie omega 3 en vitamine D, zullen de meeste patiënten met MS al gebaat zijn bij het volgen van de adviezen van de gezondheidsraad, vertaald in de richtlijn Gezonde voeding. Dan neemt de intake van omega 3 en vitamine D meestal toe. De ervaring van de werkgroep is dat patiënten met MS zich bij het opvolgen van deze richtlijn beter gaan voelen.

Ten aanzien van vitamine D is het belangrijk in ogenschouw te nemen dat vitamine D-deficiëntie op den duur botontkalking, osteoporose en/of spierzwakte kan veroorzaken. Bovendien heeft het invloed op het immuunsysteem. Dit geldt met name voor ouderen en mensen met een chronische ziekte (Holick, 2017).

Recente ervaringen van de werkgroepleden zijn dat er bij steeds meer chronische aandoeningen, denk hierbij aan onder andere diabetes type 2 en reuma, stemmen op gaan om de vitamine D status hoger te adviseren dan momenteel door de gezondheidsraad gedaan wordt. Voor ouderen wordt een waarde van ongeveer 75 nmol/l gezien als een goede waarde (Hupperts, 2019). Holick (2017) raadt een waarde van 100 nmol/l aan. Deze waarden zouden ook goed bruikbaar kunnen zijn voor patiënten met MS. De werkgroep is van mening dat een range van 75nmol/L-100nmol/L (zoals ook benoemd in het farmacotherapeutisch kompas) wellicht het beste level is. Wanneer uit onderzoek blijkt dat dit level lager is, start dan met vitamine D3 (bijvoorbeeld 5600 IE/w) en controleer het bloed nog een keer na 3-6 mnd. Houd hierbij rekening met seizoensfluctuaties. Als de range niet gehaald wordt, verhoog dan de dosering vitamine D3 suppletie (rond 2000-4000 IU/d).

Ten aanzien van Wahls en Jelinek diëten werd geen relevante literatuur gevonden die aan de gestelde kwaliteitseisen voldoet, waardoor geen conclusies over de effectiviteit van deze diëten getrokken konden worden. De werkgroepleden zijn niet bekend met positieve effecten van diëten op de lange termijn. In de praktijk zien we dat, als het gaat om leefstijlinterventies en voedingssupplementen, de meeste vragen betrekking hebben op de leefstijl van Wahls of Jelinek. Het Wahls dieet gaat uit van wat mensen aten in de oertijd, ook wel bekend als het paleodieet. Het is meer dan een dieet, namelijk een leefstijl waarbij onder andere ook beweging, stress management en de hoeveelheid gifstoffen in het lichaam een rol spelen. Nadelen wat betreft deze leefstijl zijn onder andere de verkrijgbaarheid en de hogere kosten. Er wordt veel gebruik gemaakt van biologisch (orgaan)vlees van gras gevoerd vee. Voordelen zijn onder andere dat de patiënt het initiatief neemt en hierdoor zelf aan het stuur staat. De grote hoeveelheden groenten en fruit passen binnen een gezond voedingspatroon.

Het Jelinek dieet gaat uit van het gedachtegoed van Swank. Swank (1987) beschreef dat bij patiënten met MS die bijna geen dierlijke producten gebruikten, de voortgang van de ziekte werd geremd. In aanvulling op dit dieet betreft Jelinek een leefstijl waarbij onder andere ook vitamine D, beweging, medicatie en meditatie een rol spelen. Nadelen wat betreft deze leefstijl zijn onder andere de verkrijgbaarheid van producten en de hogere kosten. Bovendien is er een verhoogd risico op ondervoeding. Voordelen zijn onder andere dat de patiënt het initiatief neemt en hierdoor zelf aan het stuur staat. De grote hoeveelheden groenten en fruit passen binnen een gezond voedingspatroon.

Ten aanzien van andere diëten ontvangt de werkgroep nauwelijks vragen. De werkgroep kent geen positieve effecten van deze diëten ten aanzien van het ziekteverloop MS. Mocht de patiënt een dieet willen volgen dat niet direct aansluit bij het advies van de gezondheidsraad, dan kan een diëtist adviseren over de voor- en nadelen van deze diëten.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor de patiënt zelf is het belangrijk het idee te hebben dat hij/ zij zelf iets kan doen (weer aan het stuur gaan staan van zijn eigen leven). Dit geldt voor de leefstijlinterventies Vit. D3, Omega 3-6, MS-anders/Voeding leeft, de voedingswijze volgens Wahls en Jelinek.

Zowel de leefwijze van Wahls als die van Jelinek schetsen het beeld dat MS tot stilstand kan worden gebracht of dat de patiënt kan worden genezen. Deze bewering kan echter niet worden gestaafd met bewijskracht. Patiënten nemen hoge kosten, ondanks beperkte financiële middelen, en nadelen van de interventie voor lief/zijn zich niet bewust van de nadelen van de interventie.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten voor suppletie van omega-3 en vitamine D suppletie zijn laag. Er worden geen bijwerkingen verwacht die zullen leiden tot hoge kosten van de gezondheidszorg, mits er geen overdosering plaatsvindt.

Er bestaan wel kosten ten aanzien van de vitamine D bepaling. Deze worden doorgaans vergoed door de zorgverzekeraar. De werkgroep is van mening dat deze kosten opwegen tegen de nadelige gevolgen van een vitamine D deficiëntie.

Ten aanzien van Wahls en Jelinek dienen vaak dure levensmiddelen te worden aangeschaft, terwijl de effectiviteit hiervan niet is bewezen. Deze middelen worden niet vergoed door de zorgverzekeraar. Daarnaast kunnen eventuele bijwerkingen zoals ondergewicht leiden tot hogere kosten voor de gezondheidszorg.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht geen problemen ten aanzien van de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie die van invloed zijn op de besluitvorming.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In de literatuur is onvoldoende bewijs dat de leefstijl interventie voeding bijdraagt aan het stoppen of genezen van de MS. Voedingsadviezen gebaseerd op de richtlijn 'Gezonde voeding' hebben een positief effect op de gezondheidsstatus van mensen. Patiënten willen wel graag zelf iets aan hun ziekte doen, dit geeft ze het gevoel zelf aan het roer te staan. Er zijn geen nadelen op kosten en haalbaarheid te verwachten wanneer de richtlijn Gezonde voeding gevolgd wordt.

Nadelen van diëten die niet voldoen aan de richtlijn Gezonde Voeding zullen besproken moeten worden, om mogelijk nadelige gevolgen te beperken. Mensen met een chronische ziekte waarvoor geen genezing mogelijk is zullen wel eerder openstaan voor interventies die binnen een kleine doelgroep worden gebruikt en waar geen wetenschappelijk bewijs voor is.

De werkgroep raadt de algemene adviezen van de Gezondheidsraad vertaald in de richtlijn Gezonde voeding aan. Ook mensen met een lager budget kunnen gezonde producten kopen.

Vitamine D

Ten aanzien van vitamine D is de werkgroep van mening dat vitamine D-deficiëntie tegen moet worden gegaan, om de nadelige gevolgen van een vitamine D tekort tegen te gaan.

De werkgroep is van mening, analoog aan Hupperts (2019), dat er een streefwaarde van 75 dient te worden aangehouden en vitamine D suppletie dient te worden toegepast wanneer dit level niet gehaald wordt.

Wahls en Jelinek

De werkgroep is van mening dat in eerste instantie de adviezen van de gezondheidsraad opgevolgd dienen te worden. Omdat er geen bewijs is voor de effectiviteit van Wahls en Jelinek diëten, worden deze niet vanzelfsprekend aanbevolen. Er zijn echter ook geen grote nadelige effecten, met uitzondering van het risico op ondervoeding. De werkgroep acht het belangrijk de patiënt hiervoor te waarschuwen, zodat ondervoeding wordt voorkomen. Een diëtist kan hierin adviseren.

Onderbouwing

Achtergrond

In de behandeling van patiënten met MS wordt regelmatig gebruik gemaakt van verschillende leefstijlinterventies t.a.v. voeding. Daarbij kan onder andere worden gedacht aan voedingsinterventies en voedingssupplementen. De precieze invulling van de leefstijlinterventies die worden ingezet varieert sterk op basis van individuele behandelvoorkeuren van patiënten en behandelaars. Er is in het veld behoefte aan eenduidige aanbevelingen.

Er is de laatste jaren veel aandacht voor vitamine D en omega-3 in relatie tot MS. Daarnaast is er in deze module voor gekozen om Wahls en Jelinek verder te onderzoeken. Het Wahls dieet is grotendeels gebaseerd op het paleodieet, ook wel oerdieet, oerdis, OERsterk genoemd. Het betreft geen afvaldieet, maar een manier van eten, gebaseerd op de overtuiging dat onze voorouders vlees, vis, groente, fruit en noten aten. Het Jelinek dieet richt zich op laag vetgehalte dat daarnaast extreem laag verzadigd vet betreft. De focus in deze module is met name op Wahls en Jelinek diëten gelegd, omdat er in de praktijk vooral vragen zijn over deze leefstijlen. Verder wekken Wahls en Jelinek de indruk dat er een wetenschappelijke onderbouwing is voor deze leefstijlinterventies. Ook ten aanzien van Stichting MS-Anders in samenwerking met Voeding Leeft bestaan er veel vragen. Er is echter nog geen onderzoek beschikbaar dat een positief effect bevestigt.

Naar het gebruik van andere leefstijlinterventies en voedingssupplementen is vanwege de diversiteit en voorkeur per persoon geen onderzoek verricht. Individueel kunnen verschillende leefstijlinterventies en het gebruik van voedingssupplementen succesvol zijn. De vraag is echter of dit toepasbaar is voor een grote populatie patiënten met MS. Het is vooral van belang dat mensen kiezen wat in hun leven past.

Conclusies

Zoekvraag 1: Omega-3 suppletie

1. Ziekteprogressie (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van suppletie van omega-3 vetzuren op ziekteprogressie bij MS, zoals gemeten met MRI (aantal laesies). <i>Bronnen: (Torkildsen, 2012)</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van suppletie van omega-3 vetzuren op ziekteprogressie bij MS, zoals gemeten met de Extended Disability Status Scale (EDSS). <i>Bronnen: (Sedighyan, 2019)</i>
-----------------------	--

Laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van suppletie van omega-3 vetzuren op ziekteprogressie bij MS, zoals gemeten op basis van het aantal relapses. <i>Bronnen: (Ramirez, 2013; Torkildsen, 2012)</i>
-----------------------	--

2-3. Urineweginfecties en bristol-stool-chart (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die gaan over de suppletie van omega-3 vetzuren op urineweginfecties en bristol-stool-charts bij patiënten met MS.
--------------------	--

4. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of suppletie van omega-3 vetzuren een effect heeft op de kwaliteit van leven. <i>Bronnen: (Torkildsen, 2012)</i>
----------------------------	--

5. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of suppletie van omega-3 vetzuren een effect heeft op het voorkomen van adverse events. <i>Bronnen: (Ramirez, 2013, Torkildsen, 2012; Zandi, 2017)</i>
----------------------------	--

Zoekvraag 2: Vitamine D suppletie

1. Ziekteprogressie (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of vitamine D suppletie een effect heeft op de ontwikkeling van het aantal laesies bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of vitamine D suppletie een effect heeft op de Extended Disability Status Scale (EDSS)-score bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of vitamine D suppletie een effect heeft op het aantal relapses bij patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i></p>
----------------------------	---

2-3. Urineweginfecties en bristol-stool-chart (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	<p>Er is geen literatuur gevonden waaruit conclusies kunnen worden getrokken ten aanzien van het effect van vitamine D suppletie op urineweginfecties of de Bristol-Stool-chart.</p>
--------------------	--

4. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of vitamine D suppletie een effect heeft op de kwaliteit van leven binnen patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i></p>
----------------------------	---

5. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Laag GRADE	<p>Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van vitamine D op het aantal adverse events bij patiënten met MS.</p> <p><i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i></p>
-----------------------	---

Zoekvraag 3: Dieet volgens Wahls of Jelinek

- GRADE	<p>Er zijn geen studies gevonden die gaan over de effectiviteit van een dieet volgens Wahls of Jelinek op ziekteprogressie (MRI-laesies, Extended Disability Status Scale (EDSS), aantal relapses), kwaliteit van leven of adverse events bij patiënten met MS.</p>
--------------------	---

Samenvatting literatuur

Zoekvraag 1: Omega-3 suppletie

Beschrijving studies

Er werd één systematische review geselecteerd waarin vier RCT's worden beschreven waarin het effect van Omega-3 (of visolie) op de EDSS-score van patiënten met MS ten opzichte van 'placebo' wordt gerapporteerd (n=209) (Sedighyan, 2019). In de vier geïncludeerde studies wordt in de interventieconditie zowel EPA (eicosapentaeenzuur) als DHA (docosahexaeenzuur) gegeven, maar de doseringen verschillen. Deze lopen uiteen van 180 mg/d EPA tot 1980 mg/d EPA en van 120 mg/d DHA tot 1600 mg/d DHA. De studieduur varieert van 12 maanden tot 24 maanden.

In de placebogroepen wordt gebruik gemaakt van zonnebloemolie (Ramirez-Ramirez, 2013; Zandi-Esfahan, 2017) of maisolie (Torkildsen, 2012), zijnde omega-6. Hoewel dit geen zuiver placebo betreft, zijn deze studies toch geïncludeerd vanwege een gebrek aan studies met een zuiver placebo. De studie van Weinstock-Guttman (2005) wordt niet meegenomen in deze literatuursamenvatting, omdat deze niet alleen van olijfolie

(omega-9) gebruik maakt in de placebogroep, maar deze tevens combineert met een 30% vet dieet, terwijl in interventiegroep omega-3 wordt gecombineerd met een 15% vet dieet. Hierdoor kan het effect van omega-3 ten opzichte van omega-6 of -9 niet zuiver worden gemeten.

Resultaten

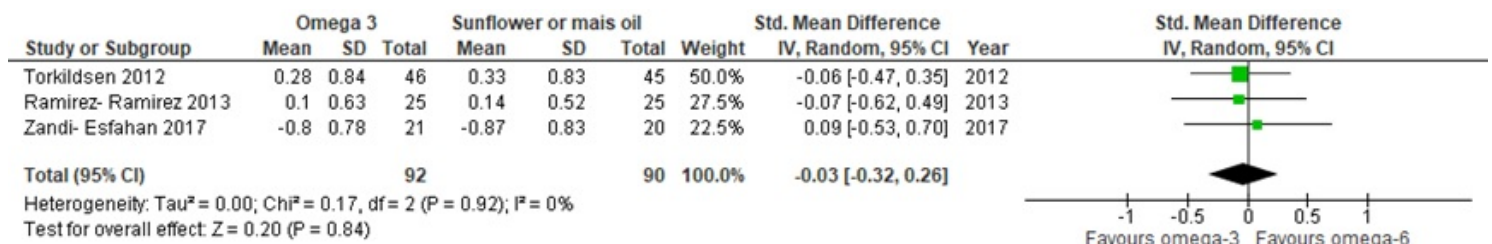
1. Ziekteprogressie (cruciale uitkomstmaat)

Ziekteprogressie op basis van MRI (aantal laesies)

De systematische review van Sedighiyan (2019) rapporteert de uitkomstmaat aantal laesies niet. In Torkildsen (2012) wordt deze uitkomstmaat wel onderzocht in 88 patiënten. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de interventie- en placebogroep na zes maanden (interventiegroep: aantal laesies=3 (range 0-41); controlegroep: aantal laesies=2 (range 0-44)) en 24 (verschillen niet gerapporteerd) maanden. Het verschil van één T1 laesie (95% CI niet bekend) werd ook niet klinisch relevant geacht.

Ziekteprogressie op basis van Extended Disability Status Scale (EDSS)

In de systematische review van Sedighiyan (2019) worden studies gepoold in een meta-analyse (figuur 1). Deze is door de werkgroep opnieuw uitgevoerd vanwege de exclusie van Weinstock-Guttman (2005). Uit de meta-analyse blijkt dat er geen verschil is in verandering in EDSS-score tussen suppletie met omega-3 en suppletie met omega 6 (standardized mean difference -0,03; 95% betrouwbaarheidsinterval -0,32 tot 0,26).



Figuur 1 meta-analyse omega-3 suppletie versus placebo (omega-6)

Ziekteprogressie op basis van aantal relapses

De systematische review van Sedighiyan (2019) rapporteert de uitkomstmaat aantal relapses niet. In Torkildsen (2012) en Ramirez (2013) wordt deze uitkomstmaat wel onderzocht. Torkildsen (2012, n=86) rapporteerde geen significant verschil relapse rate (rate niet gerapporteerd). Ramirez (2013, n=50) rapporteerde een annualized relapse rate van $0,84 \pm 0,94$ in de interventiegroep en 1 ± 1 in de controlegroep (verschil: 0,16 SD in voordeel van interventiegroep). Dit verschil was niet significant en de werkgroep achtte dit verschil ook niet klinisch relevant.

2. Urineweginfecties (belangrijke uitkomstmaat)

Er is geen literatuur gevonden ten aanzien van de uitkomstmaat urineweginfecties.

3. Bristol-Stool-chart (belangrijke uitkomstmaat)

Er is geen literatuur gevonden ten aanzien van de uitkomstmaat Bristol-Stool-chart.

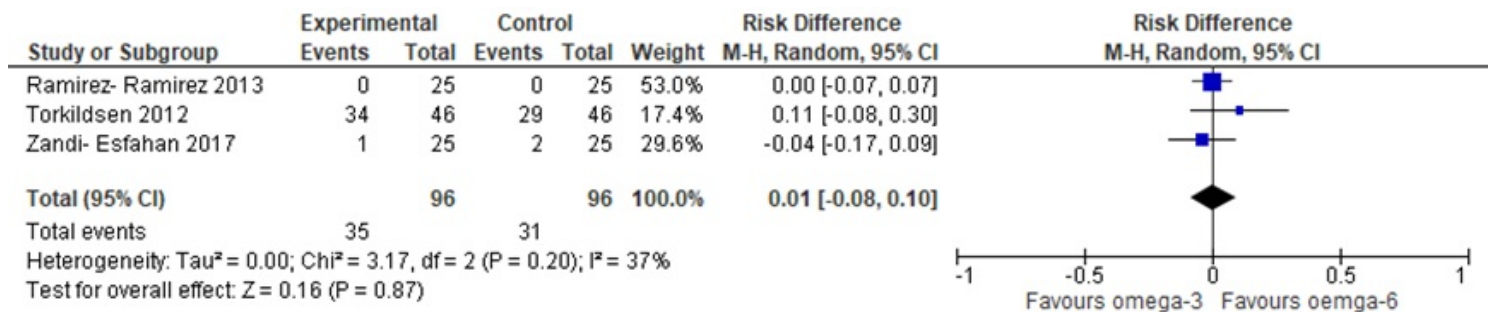
4. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

De systematische review van Sedighiyan (2019) rapporteert de uitkomstmaat kwaliteit van leven niet. In

Torkildsen (2012) wordt deze uitkomstmaat wel onderzocht maar de studie rapporteert geen effectmaat voor het verschil tussen de groepen. Daardoor kan de klinische relevantie niet worden bepaald. Zij rapporteerden alleen dat er geen significant verschil is tussen de groepen. Het aantal patiënten dat wordt meegenomen in deze analyse is niet gerapporteerd.

5. Adverse events

De systematische review van Sedighyan (2019) rapporteert de uitkomstmaat adverse events niet. In de studies van Torkildsen (2012), Ramirez (2013) en Zandi-Esfahan (2017) wordt deze uitkomstmaat wel onderzocht. De resultaten zijn opgenomen in de meta-analyse in figuur 2. Uit de meta-analyse blijkt dat er geen significant en geen klinisch relevant verschil is in het aantal patiënten met een adverse event voor de groepen (risk difference 0,01; 95% betrouwbaarheidsinterval -0,08 tot 0,10).



Figuur 2 meta-analyse omega-3 suppletie versus placebo (omega-6)

Bewijskracht

1. Ziekteprogressie (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziekteprogressie op basis van MRI is met twee niveaus verlaagd naar laag: één niveau omdat de gebruikte placebo's in de beschikbare studies mogelijk werkzame componenten bevatten die geen onderdeel zijn van gebruikelijke zorg (bias ten gevolge van indirectheid) en één niveau vanwege het geringe aantal studies met een klein patiënten aantal.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziekteprogressie op basis van EDSS is verlaagd naar laag vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet: de gebruikte placebocondities in de beschikbare studies mogelijk werkzame componenten bevatten die geen onderdeel zijn van gebruikelijke zorg (bias ten gevolge van indirectheid, één niveau); en vanwege het geringe aantal patiënten (imprecisie, één niveau).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziekteprogressie op basis van aantal relapses is verlaagd naar laag; één niveau, omdat de gebruikte placebocondities in de beschikbare studies mogelijk werkzame componenten bevatten die geen onderdeel zijn van gebruikelijke zorg (bias ten gevolge van indirectheid); één niveau vanwege het geringe aantal studies met een klein patiënten aantal (imprecisie).

2-3. Urineweginfecties en bristol-stool-chart (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor de uitkomstmaten urineweginfecties en bristol-stool-chart kan niet worden gegradeerd wegens het ontbreken van studies.

4. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is verlaagd naar zeer laag: één niveau, omdat de gebruikte placebocondities in de beschikbare studies mogelijk werkzame componenten bevatten die geen onderdeel zijn van gebruikelijke zorg (bias t.g.v. indirectheid); daarnaast is met twee niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal studies met een klein patiënten aantal en de onvolledige rapportage van resultaten (imprecisie).

5. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is verlaagd naar zeer laag vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet: de gebruikte placebocondities in de beschikbare studies mogelijk werkzame componenten bevatten die geen onderdeel zijn van gebruikelijke zorg (bias t.g.v. indirectheid, één niveau); inconsistentie in de studieresultaten (één niveau) en vanwege geringe aantallen (imprecisie, één niveau).

Zoekvraag 2: Vitamine D suppletie

Beschrijving studies

Er werd één systematische review geselecteerd waarin twaalf RCT's worden beschreven waarin het effect van vitamine D suppletie op de ziekteprogressie, kwaliteit van leven en adverse events van patiënten met MS ten opzichte van 'placebo' wordt beschreven (Jagannath, 2018). Zes van de geïncludeerde RCT's (merk op dat geïncludeerde data uit het trial register (Hupperts,2016) later zijn gepubliceerd als Hupperts (2019), welke werd geïncludeerd naar aanleiding van de beschreven search) voldoen aan de inclusiecriteria voor deze module zoals hierboven beschreven. Vitamine D werd al dan niet in combinatie met calcium of interferon bèta-1b of interferon bèta-1a gegeven. De doseringen van vitamine D3 variëren van 10 IU per dag tot 50.000 per 5 dagen. De studieduur varieert van zes maanden tot 96 weken.

Niet elke studie geeft aan uit welke stoffen de placebo tabletten en capsules bestaan, maar in zowel de placeboconditie als in de interventieconditie van de verschillende geïncludeerde studies wordt in sommige gevallen gebruik gemaakt van notenolie. Deze oliën bestaan voor een groot deel uit omega-6 of -9 vetzuren, welke door verschillende studies als placebo-middelen werden gezien (zie ook omega-3).

Aanvullend op de systematische review werd één RCT's geselecteerd. Camu (2019) onderzocht het effect van 7143 IU vitamine D suppletie per dag op ziekteprogressie, kwaliteit van leven en adverse events ten opzichte van placebo in 129 patiënten met MS die ook interferon bèta-1a kregen toegediend. Het percentage drop-outs in deze studie was groot.

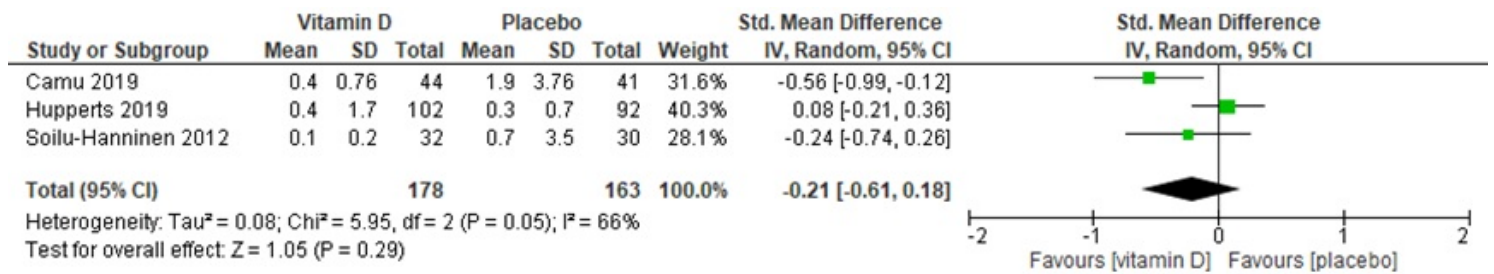
Resultaten

1. Ziekteprogressie (cruciale uitkomstmaat)

Ziekteprogressie op basis van MRI (aantal laesies)

De systematische review van Jagannath (2018) rapporteert de uitkomstmaat aantal nieuwe T1 laesies aan de hand van Hupperts (2019) en Soilu-Hanninen (2012) na ruim 1 jaar vitamine D suppletie. Deze resultaten zijn hieronder gepooled (zie figuur 3) en aangevuld met de resultaten van Camu (2019), die de effecten van

vitamine D suppletie op T1 laesies na 2 jaar (96 weken) mat. Er werd geen statistisch significant, danwel klinisch relevant verschil gevonden tussen de interventie- en placebogroep (SMD: -0.21 (95%CI -0.61, 0.18)).

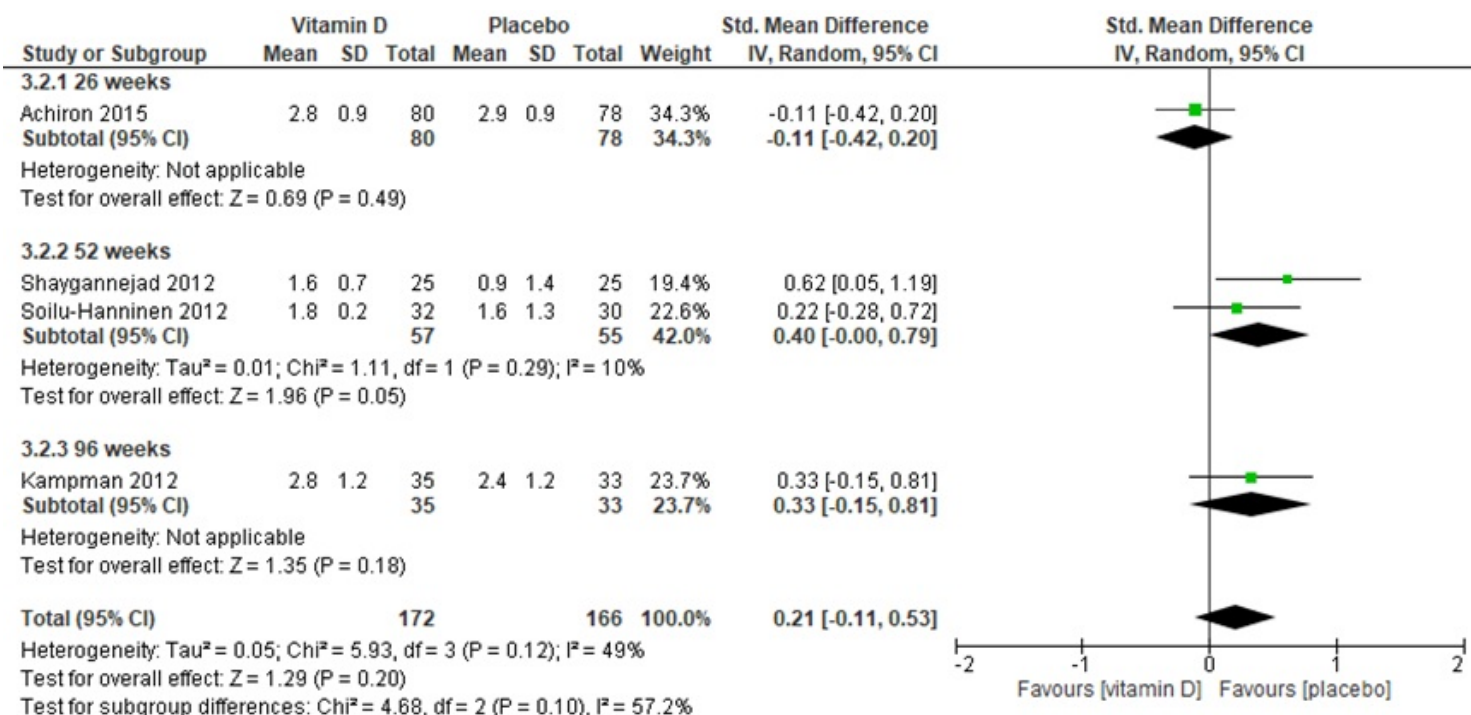


Figuur 3 meta-analyse vitamine D suppletie versus placebo

Ten aanzien van T2 laesies rapporteert Jagannath (2018) geen data. Camu (2020) rapporteert dat er geen significant verschil is in de *rate ratio*, hoewel op basis van de gerapporteerde data in het trial register wel een statistisch significant (maar niet klinisch relevant: -0,32 SD ten opzichte van de placebogroep) verschil wordt gevonden in aantal nieuw T2 laesies (MD: -1,50 (95%CI: -2,96, -0,04)).

Ziekteprogressie op basis van Extended Disability Status Scale (EDSS)

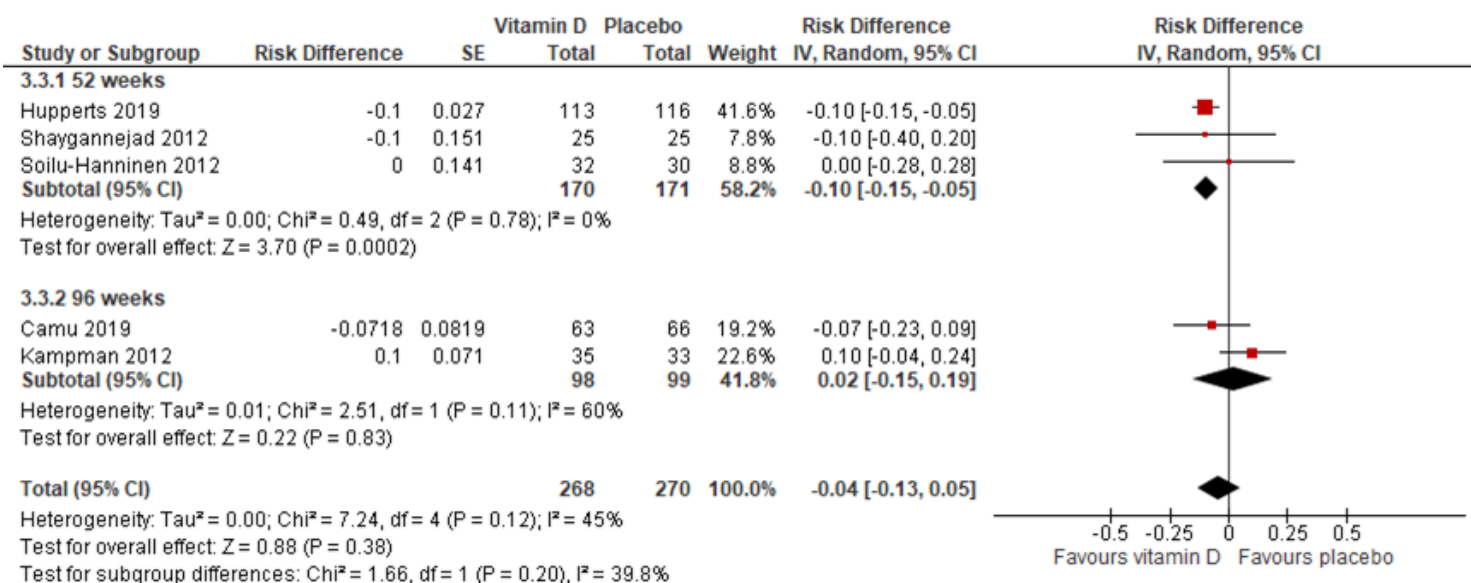
De systematische review van Jagannath (2018) rapporteert de uitkomstmaat EDSS-score na 26, 52 en 96 weken aan de hand van Achiron (2015), Shaygannejad (2012), Soilu-Hanninen (2012) en Kampman (2012). Camu (2019) rapporteerde de progressie in EDSS-score na 96 weken (interventiegroep: -0.06±0.78; controlegroep: 0.32±0.87; n=onduidelijk; verschil betreft -0.44SD ten opzichte van de placebogroep in het voordeel van de interventiegroep), maar rapporteerde zowel de post-interventie EDSS als het aantal patiënten dat in deze analyse waren meegenomen niet, waardoor deze resultaten niet konden worden meegenomen in de meta-analyse (zie figuur 4). Er werd geen significant, danwel klinisch relevant verschil gevonden tussen de interventie- en placebogroep (SMD: -0.21 (95%CI -0.11, 0.53)). Ook voor de individuele meetmomenten werden de verschillen tussen de groepen niet klinisch relevant geacht.



Figuur 4 meta-analyse vitamine D suppletie versus placebo

Ziekteprogressie op basis van aantal relapses

De systematische review van Jagannath (2018) rapporteert de uitkomstmaat annualized relapse rate na 52 en 96 weken aan de hand van Hupperts (2019), Shaygannejad (2012), Soilu-Hanninen (2012) en Kampman (2012). De resultaten zijn hieronder gepooled (figuur 5) en aangevuld met de resultaten van Camu (2019), die de effecten van vitamine D suppletie op de jaarlijkse relapse rate na twee jaar (96 weken) mat. Er werd geen significant, danwel klinisch relevant verschil gevonden tussen de interventie- en placebogroep (RD: -0.04 (95%CI -0.13, 0.05)). Deze conclusie kan ook getrokken worden indien beide meetmomenten afzonderlijk worden onderzocht.



Figuur 5 meta-analyse vitamine D suppletie versus placebo

2. Urineweginfecties (belangrijke uitkomstmaat)

Er is geen literatuur gevonden ten aanzien van de uitkomstmaat urineweginfecties. Hierdoor kunnen geen resultaten beschreven worden en kan geen bewijskracht bepaald worden.

3. Bristol-Stool-chart (belangrijke uitkomstmaat)

Er is geen literatuur gevonden ten aanzien van de uitkomstmaat Bristol-Stool-chart. Hierdoor kunnen geen resultaten beschreven worden en kan geen bewijskracht bepaald worden.

4. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

De systematische review van Jagannath (2018) rapporteert de uitkomstmaat kwaliteit van leven na respectievelijk zes en drie maanden behandeling aan de hand van Ashtari (2016) en Achiron (2015). Deze studies rapporteren de kwaliteit van leven op verschillende domeinen aan de hand van Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL-54) en de RAYS vragenlijst. Naast Jagannath (2018) rapporteert Camu (2019) de kwaliteit van leven aan de hand van de EuroQol EQ-5D-3L na 96 weken. Jagannath (2018) achtte de in de review opgenomen data niet geschikt om een meta-analyse uit te voeren. Omdat Camu (2019) geen effectmaten rapporteerde, is ook in deze literatuursamenvatting geen meta-analyse opgenomen. De verschillen ten opzichte van de standaarddeviaties zijn opgenomen in tabel 1. Achiron (2015) rapporteerde dat vitamine D suppletie geen effect heeft op de psychosociale en sociale componenten van kwaliteit van leven, maar wel op de fysieke component. Ashtari (2016) en Camu (2019) rapporteert geen verschillen op verschillende domeinen of de totale score van kwaliteit van leven. Op basis van de gerapporteerde data worden de verschillen niet klinisch relevant geacht.

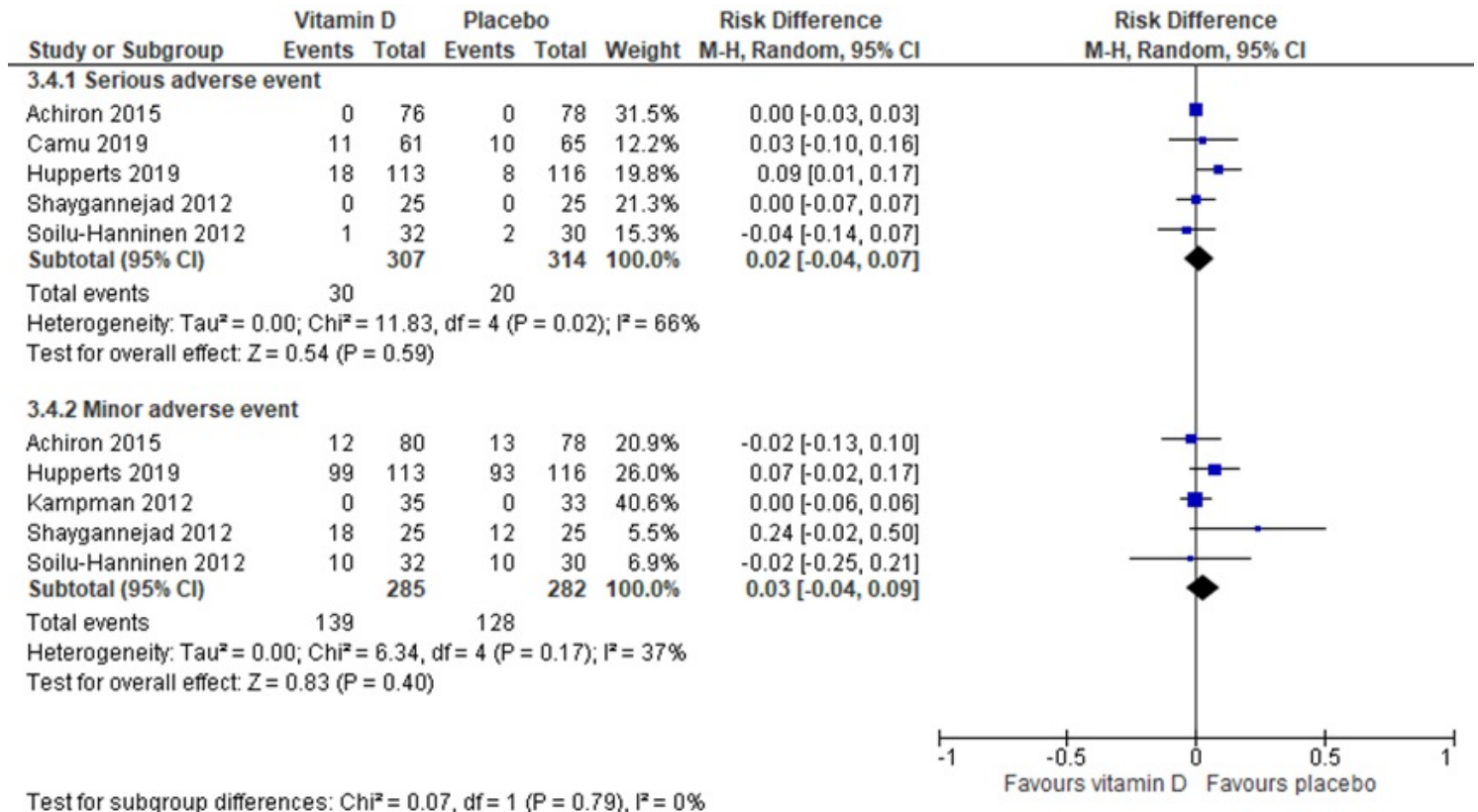
Tabel 1 Overzicht resultaten vitamine D suppletie versus placebo

	Vitamine D: n	Vitamine D: mean (SD)	Placebo: n	Placebo: mean(SD)	Verschil in aantal SDs
Ashtari 2016 – QOL (Physical)	47	71,7 (13,5)	47	69,6 (17,2)	0,12
Ashtari 2016 – MSQOL (Mental)	47	62,4 (14)	47	61 (18)	0,08
Ashtari 2016 – MSQOL (sexual satisfaction)	47	70,8 (33,5)	47	76,1 (28,3)	-0,19
Ashtari 2016 – MSQOL (health change)	47	75,7 (25,7)	47	70,6 (26,5)	0,19
Achiron 2015 – RAYS Physical	80	13,9 (104,5)	78	7,2 (104,5)	0,06
Achiron 2015 – RAYS Psychological	80	27,2 (69,3)	78	3,5 (69,3)	0,34
Achiron 2015 – RAYS Social	80	31,5 (52,1)	78	14,6 (52,1)	0,32
Camu 2019 – EQ-5D-3L	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not applicable

Adverse events

De systematische review van Jagannath (2018) rapporteert serious en minor adverse events aan de hand van Achiron (2015), Hupperts (2019), Shaygannejad (2012), Soilu-Hanninen (2012) en Kampman (2012) na vitamine

D suppletie. Deze resultaten zijn hieronder gepooled en aangevuld met de resultaten van Camu (2019), die grote adverse events rapporteert na vitamine D suppletie. Er werd geen significant, danwel klinisch relevant verschil gevonden tussen de interventie- en placebogroep (grote adverse events: RD: -0,2 (95%CI -0,04, 0,07); kleine adverse events (RD: 0,03 (95%CI -0,04, 0,07)).



Figuur 6 meta-analyse vitamine D suppletie versus placebo

Bewijskracht

1. Ziekteprogressie (cruciale uitkomstmaat)

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziekteprogressie op basis van MRI is verlaagd naar zeer laag vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet: twee niveaus vanwege risk of bias (zie voor specificatie de risk of bias tabellen en Jagannath (2018)); één niveau vanwege inconsistentie, en één niveau vanwege het kleine aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziekteprogressie op basis van EDSS is verlaagd naar zeer laag vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet: twee niveaus vanwege risk of bias (zie voor specificatie de risk of bias tabellen en Jagannath (2018)); één niveau vanwege inconsistentie (met name ten aanzien van de uitkomst op 52 weken) en één niveau vanwege de imprecisie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziekteprogressie op basis van aantal relapses is verlaagd naar zeer laag vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet: twee niveaus vanwege risk of bias (zie voor specificatie de risk of bias tabellen en Jagannath (2018)); één niveau vanwege inconsistentie.

2-3. Urineweginfecties en bristol-stool-chart (belangrijke uitkomstmaten)

De bewijskracht voor de uitkomstmaten urineweginfecties en bristol-stool-chart kan niet worden gegradeerd wegens het ontbreken van studies.

4. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is verlaagd naar zeer laag vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet: twee niveaus vanwege risk of bias (zie voor specificatie de risk of bias tabellen en Jagannath (2018)); één niveau vanwege inconsistentie ten aanzien van het psychologische domein en met één niveau verlaagd vanwege het kleine aantal studies met kleine patiëntaantallen.

5. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is verlaagd naar laag vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet: één niveau vanwege risk of bias (zie voor specificatie de risk of bias tabellen en Jagannath (2018)); één niveau vanwege imprecisie in verband met kleine patiëntaantallen.

Zoekvraag 3: Dieet volgens Wahls of Jelinek

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is ervoor gekozen een systematische literatuuranalyse te verrichten naar de effectiviteit van voedingssupplementen (omega-3 en vitamine D) en voedingsinterventies (Wahls en Jelinek) bij de behandeling van MS. Deze keuze is gebaseerd op de verwachting dat er alleen voor deze interventies voldoende homogene studies zijn uitgevoerd om conclusies op te kunnen baseren. Voor de systematische literatuuranalyse zijn de volgende zoekvragen opgesteld:

Deelvraag 1

Wat is de waarde/effectiviteit van omega-3 suppletie bij patiënten met MS?

P: patiënten met MS;

I: voedingsinterventie: omega-3 suppletie;

C: standaard zorg / placebo;

O: ziekteprogressie zoals bepaald met MRI (laesies) of Extended Disability Status Scale (EDSS), of uitgedrukt als het aantal relapses per jaar, urineweginfecties, Bristol-Stool-chart, kwaliteit van leven, adverse events.

Deelvraag 2:

Wat is de waarde/effectiviteit van vitamine D suppletie bij patiënten met MS?

P: patiënten met MS;

I: voedingsinterventie: vitamine D suppletie;

C: standaard zorg / Placebo;

O: ziekteprogressie zoals bepaald met MRI (laesies) of EDSS, of uitgedrukt als het aantal relapses per jaar, urineweginfecties, Bristol-Stool-chart, kwaliteit van leven, adverse events.

Deelvraag 3

Wat is de waarde/effectiviteit van een Wahls of Jelinek dieet bij patiënten met MS?

P: patiënten met MS;

I: voedingsinterventie: Wahls/ Jelinek dieet;

C: standaard zorg / Placebo;

O: ziekteprogressie zoals bepaald met MRI (laesies) of EDSS, of uitgedrukt als het aantal relapses per jaar, urineweginfecties, Bristol-Stool-chart, kwaliteit van leven, adverse events.

Relevante uitkomstmaten

Cruciale uitkomstmaten waren ziekteprogressie (zoals bepaald met MRI, EDSS of uitgedrukt als aantal relapses per jaar). Belangrijke uitkomstmaten waren incidentie van urineweginfecties, stoelgangkwaliteit zoals gemeten met de Bristol-Stool-Chart, kwaliteit van leven en bijwerkingen (adverse events).

De werkgroep definieerde een verschil van 0,5 standardized mean difference (SMD), danwel een risk difference van 5% tussen de groepen als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

Ten aanzien van bovenstaande PICO's zijn drie searches uitgevoerd.

1) In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 27 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT's ten aanzien van omega-3 suppletie en Wahls-diëten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 480 treffers op.

2) In aanvulling op de systematische review van Jagannath (2018) is in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) op 27 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT's ten aanzien van vitamine D suppletie gezocht met een publicatiedatum van 2017 of later. De literatuurzoekactie leverde 127 treffers op.

3) In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 27 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT's ten aanzien van Jelinek-diëten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde geen treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

1. De studiepopulatie bestaat uit mensen met vastgestelde MS, minimaal 10 per arm.
2. Orale suppletie van vitamine D, orale suppletie van omega-3 (waaronder visolie), of het Jelinek of Wahls dieet (bij naam genoemd).
3. De onderzochte interventie wordt vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg of geen behandeling.
4. Het betreft een randomized controlled trial of een systematische review daarvan.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 96 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 85 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en elf studies geïnccludeerd. Dit betrof één systematische review en drie RCT's (ook geïnccludeerd in het review) gerelateerd aan omega-3 suppletie en één systematische review en zes RCT's (waarvan vijf ook geïnccludeerd in het review) gerelateerd aan vitamine D suppletie. Over Wahls/Jelinek diëten werd geen relevante literatuur gevonden dat aan de selectiecriteria voldeed.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Ashtari F, Toghianifar N, Zarkesh-Esfahani SH, Mansourian M. Short-term effect of high-dose itamin D on the level of interleukin 10 in patients with multiple sclerosis: a andomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(6):400-404. doi:10.1159/000439278.
- Camu W, Lehert P, Pierrot-Deseilligny C, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE) (published correction appears in *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Nov 15;7(1):). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(5):e597. Published 2019 Aug 6. doi:10.1212/NXI.0000000000000597.
- Holick, M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 153-165.
- Hupperts R. Supplementation of VigantOL® Oil Versus Placebo as Add-on in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Receiving Rebif® Treatment (SOLAR). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285401> November 28, 2016(last update posted).
- Hupperts R, Smolders J, Vieth R, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology*. 2019;93(20):e1906-e1916. doi:10.1212/WNL.0000000000008445.
- Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD008422. Published 2018 Sep 24. doi:10.1002/14651858.CD008422.pub3.
- Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, Jørgensen L. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Mult Scler*. 2012;18(8):1144-1151. doi:10.1177/1352458511434607.
- Ramirez-Ramirez V, Macias-Islas MA, Ortiz GG, et al. Efficacy of fish oil on serum of TNF α , IL-1 β , and IL-6 oxidative stress markers in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:709493. doi:10.1155/2013/709493.
- Sedighyan M, Djafarian K, Dabiri S, Abdolahi M, Shab-Bidar S. The Effects of Omega-3 Supplementation on the Expanded Disability Status Scale and Inflammatory Cytokines in Multiple Sclerosis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(7):523-529. doi:10.2174/1871527318666190516083008.
- Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Dehghan H. Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler Int*. 2012;2012:452541. doi:10.1155/2012/452541.
- Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):565-571. doi:10.1136/jnnp-2011-301876.
- Swank, R.L., Dugan, B.B.(1987) *The Multiple Sclerosis Diet Book: A Low-fat Diet for the Treatment of M.S.* Doubleday.
- Torkildsen O, Wergeland S, Bakke S, et al. ω -3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-

blind, placebo-controlled trial. Arch Neurol. 2012;69(8):1044-1051. doi:10.1001/archneurol.2012.283.

Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, et al. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005;73(5):397-404. doi:10.1016/j.plefa.2005.05.024.

Zandi-Esfahan S, Fazeli M, Shaygannejad V, et al. Evaluating the effect of adding Fish oil to Fingolimod on TNF- α , IL1 β , IL6, and IFN- γ in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A double-blind randomized placebo-controlled trial. Clin Neurol Neurosurg. 2017;163:173-178. doi:10.1016/j.clineuro.2017.10.004.

Arbeidsparticipatie bij MS

Uitgangsvraag

Welke factoren geven een verhoogd risico op een vervroegde uitval van het werk bij mensen met MS? Welke handelingen of acties zouden vervolgens ingezet kunnen worden om het risico op vervroegde uitval van het werk te verlagen?

Aanbeveling

Voor behoud van werk

Vraag actief tijdens het gehele ziektebeloop bij werkende mensen met MS naar:

- de actuele werksituatie;
- cognitieve problemen;
- vermoeidheid;
- toenemende functionele beperkingen;
- zorgen over het werk en werkbehoud.

Wees extra alert bij patiënten met een hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht en/of een lager opleidingsniveau.

Indien er sprake is van één of meerdere bovengenoemde problemen

Volg bij cognitieve problemen, vermoeidheid (medicamenteus of niet-medicamenteus) en/of toenemende functionele beperkingen de aanbevelingen op uit de desbetreffende modules in deze richtlijn.

Verwijs bij zorgen over het werk en werkbehoud laagdrempelig door naar de bedrijfsarts, ook wanneer er nog geen sprake is van ziekteverzuim.

Overweeg in het geval dat er geen bedrijfsarts beschikbaar is, door te verwijzen naar arbeidsrevalidatie.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de literatuursamenvatting kan alleen worden geconcludeerd dat er weinig vertrouwen is in de correctheid van schatting van het prognostisch effect op baanverlies. De bewijskracht van de gevonden studies was zeer laag, onder andere door beperkingen in de methodologische opzet. Voorafgaand aan deze module werd vastgesteld dat in ieder geval de factoren leeftijd, geslacht en opleidingsniveau een rol spelen bij verlies van werk van mensen met MS. In de literatuur zijn meerdere studies gevonden die gekeken hebben naar de associatie tussen diverse prognostische factoren en baanverlies of arbeidsongeschiktheid. Deze studies hebben echter niet allemaal rekening gehouden met het effect van leeftijd, geslacht en opleidingsniveau op de relatie tussen die prognostische factoren en de uitkomst baanverlies of arbeidsongeschiktheid. Voor deze studies kan met nog minder zekerheid dan voor de studies die hier wel voor corrigeerden, vastgesteld worden wat de voorspellende waarde is van onderzochte factoren. Uit de literatuuranalyse blijkt dat er een kennislacune bestaat ten aanzien van een groot aantal mogelijk voorspellende factoren voor het verlies van werk bij mensen met MS.

Op basis van de beschreven literatuur in de literatuursamenvatting (zie tabel 3), de literatuur over werkbehoud bij chronische ziekten in zijn algemeenheid (Vooijs 2016), en de expertise van de bedrijfsarts in de praktijk, is de werkgroep van mening dat ondanks de lage of afwezige bewijskracht er een aantal factoren bestaan die van belang zijn bij het voorspellen van verlies van werk bij mensen met MS:

1. Ziekte/behandeling: mate van (functionele) beperking, ziekteduur, handfunctie, vermoeidheid, cognitieve problemen.
2. Persoon/privésituatie: geslacht, leeftijd, opleidingsniveau, sociaal netwerk, zelfredzaamheid, vermijdende coping stijl en gezondheidsbevorderend gedrag.
3. Werkomgeving: negatieve ervaringen op het werk, duur van het dienstverband bij huidige werkgever, ervaren ondersteuning door de werkomgeving, mogelijkheid tot werkaanpassingen.

Deze factoren zouden regelmatig moeten worden uitgevraagd door de zorgverlener. Er is mogelijk ook een verschil tussen voorspellers van verzuim, arbeidsongeschiktheid en baanverlies afhankelijk van het sociale zekerheidstelsel van het land waarin de studie wordt uitgevoerd. Zo is er in de meeste landen geen duidelijk onderscheid tussen verzuim en arbeidsongeschiktheid, terwijl dat in Nederland wel zo is. In zijn algemeenheid is te verwachten dat voorspellers voor verzuim vergelijkbaar zijn met die voor arbeidsongeschiktheid. In hoeverre dat ook geldt voor baanverlies kan niet met zekerheid worden gesteld.

Voor de mogelijke interventies op de factoren gerelateerd aan de ziekte en behandeling, verwijzen we naar betreffende behandelmodules in deze richtlijn. Voor de overige factoren die meer gerelateerd zijn aan de persoon of de werkomgeving zou laagdrempelig verwezen moeten worden naar de bedrijfsarts, ook wanneer er nog geen sprake is van ziekteverzuim.

Ook ergotherapeuten kunnen in hun behandeling zich richten op preventie van werkuitval door mensen met MS hiervoor handvatten te bieden.

Wanneer het nodig is dat het werk aangepast moet worden, kan de bedrijfsarts eventueel samen met de patiënt en diens behandelaren nadenken of en welke werkzaamheden passend zijn bij de ervaren klachten en beperkingen en/of welke aanpassingen in het werk kunnen worden georganiseerd. Ook kan de bedrijfsarts voorlichting geven aan de werkende met MS wat hem mogelijk te wachten staat als het werken minder of niet meer goed lukt in de toekomst zoals het aanvragen van een arbeidsongeschiktheidsuitkering. Veel werkenden met MS zullen bij verminderde belastbaarheid ook zelfstandig de keuze maken om het werk aan te passen bijvoorbeeld door minder uren te gaan werken. Al hoewel dit zeer begrijpelijk is, geeft dit voor hen wel een risico voor extra loonverlies op de langere termijn wanneer de belastbaarheid verder vermindert. Wanneer iemand volledig uitvalt voor zijn of haar werk, zal de uitkeringsinstantie voor arbeidsongeschiktheid 'het UWV' alleen kijken naar de laatste functie en loon. Om die reden is het verstandig om voordat arbeidscontracten worden aangepast hierover eerst advies te vragen. Een bedrijfsarts zal daarover goed kunnen adviseren.

Overweeg in het geval dat er geen bedrijfsarts betrokken is, bijvoorbeeld wanneer iemand niet in loondienst werkt (zzp-er), door te verwijzen naar de geboden ondersteuning van de verzekeraar voor arbeidsongeschiktheid en/of naar arbeidsrevalidatie.

Vanuit de praktijk blijkt dat ervaren zelfredzaamheid op de werkvloer van een werkende met een chronische ziekte een grote rol speelt voor werkbehoud. De werkgroep raadt dan ook aan om extra aandacht te besteden aan de ervaren zelfredzaamheid op de werkvloer tijdens het consult door na te vragen of er sprake is van zorgen over het werk of werkbehoud. Indien deze zorgen aanwezig zijn kan vroegtijdig actie worden ondernomen door de werkende met MS door te verwijzen naar zijn of haar eigen bedrijfsarts en/of naar arbeidsrevalidatie voor verdere begeleiding. Eventueel kan men iemand doorverwijzen voor laagdrempelige informatie en advies via het werkloket van de MS patiëntenvereniging.

Waarden en voorkeuren van mensen met MS

Het hebben en behouden van werk is voor de meeste mensen met MS van belang voor een zinvolle dagbesteding en het onderhouden van sociale contacten. Het hebben van werk draagt bij aan kwaliteit van leven voor mensen met MS (Boot, 2009). Daarbij heeft werkverlies ook financiële consequenties, zowel voor het individu zelf maar ook voor de samenleving. Het is daarom van belang om werkverlies waar mogelijk en wenselijk zoveel mogelijk te voorkomen of te vertragen. Ondersteuning en begeleiding voor behoud van werk bij mensen met MS is maatwerk en hangt zowel af van de wensen en zelfredzaamheid van het individu, de privé situatie, als ook van de mogelijkheden binnen de werkomgeving. Hiervoor is vaak goede afstemming nodig tussen zorgverleners, de werkende met MS, werkgever en waar mogelijk de betrokken bedrijfsarts (Bosma, 2019).

Kosten (middelenbeslag)

Relatief veel mensen met MS vallen vroegtijdig uit op het werk. De kosten voor de maatschappij als gevolg van het baanverlies zijn relatief groot ten opzichte van de zorgkosten. Zelfs bij milde functionele stoornissen kunnen mensen met MS al in de problemen raken met hun werk. Het voorkomen van langdurig ziekteverzuim door meer inzet van middelen en/of contacturen met zorgverleners en/of Arbo professionals, en daarmee het risico op baanverlies deels te kunnen verminderen of vertragen, is daarmee naar de verwachting van de werkgroep snel kostenbesparend (doelmatige zorg) (Uitdehaag, 2017).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In Nederland is voor de meeste werknemers toegang tot de bedrijfsarts goed geregeld. Werknemers die ervaren dat zij door hun MS mogelijk in de problemen (gaan) komen om het werk vol te houden kunnen ook preventief terecht bij de bedrijfsarts voor advies en overleg. De bedrijfsarts heeft toegang tot de werkvloer en kan daardoor concreet adviseren over eventuele werkaanpassingen of andere interventies om zo het werk op een gezonde manier voort te zetten. Zo nodig kan de bedrijfsarts, met toestemming van de patiënt ook overleggen met de zorgverlener zodat de zorg en het behoud van werk met elkaar goed wordt afgestemd. De werkgever hoeft - indien het gaat om een preventief consult- hierover niet nader te worden geïnformeerd.

Niet alle werkgevers hebben laagdrempelige toegang tot de bedrijfsarts goed geregeld, en er is in de afgelopen jaren een flinke toename van werkenden niet in loondienst in Nederland (zzp'ers). Voor deze groep werkenden is het vaak lastig om advies te krijgen hoe zij het beste om kunnen gaan met MS en werkbehoud. De werkgroep adviseert zorgverleners om regelmatig te informeren naar het werk bij hun mensen met MS, of

er zorgen of problemen zijn, en of er mogelijkheden bestaan voor nader advies over werkaanpassingen van een arbodienst/bedrijfsarts. Wanneer er sprake is van toenemende functionele beperkingen kan overwogen worden om patiënten door te verwijzen naar arbeidsrevalidatie.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Gezien het belang van kunnen blijven werken voor zowel de patiënt als de maatschappij, acht de werkgroep het van belang dat er actief geïnformeerd wordt naar de werksituatie van de patiënt. Hoewel er zeer lage bewijskracht gevonden is, is de werkgroep van mening dat er een aantal factoren bestaan waar naar men kan informeren om in te schatten of er problemen zijn op het werk en of er risico is op werkverlies. Bekende factoren die een hoger risico geven op arbeidsongeschiktheid en baanverlies bij alle werkenden met een chronische ziekte zijn leeftijd, geslacht en opleidingsniveau. Hoewel deze factoren niet te beïnvloeden zijn, raadt de werkgroep aan om bij mensen met een hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht en lager opleidingsniveau nog alerter te zijn op de werkstatus en de ontwikkelingen hierin. Wanneer sprake is van functionele beperkingen, ernstige vermoeidheid (medicamenteus of niet-medicamenteus) en/ of cognitieve stoornissen bij mensen met MS adviseert de werkgroep de aanbevelingen op te volgen in de desbetreffende modules van deze richtlijn.

Onderbouwing

Achtergrond

MS treft vooral jonge mensen met nog een heel arbeidsleven voor zich. Het lukt minder dan de helft van de mensen bij wie de diagnose MS wordt gesteld om langdurig aan het werk te blijven. Veel mensen met MS gaan 5 tot 10 jaar (Van der Hiele, 2015) na het stellen van de diagnose minder uren werken, werken onder hun niveau, of melden zich uiteindelijk ziek voor het werk. Eenmaal langdurig ziek is de kans op arbeidsongeschiktheid en verlies van werk groot. En eenmaal zonder werk is het lastig om weer terug te keren in het arbeidsproces (Louwerse, 2020; Cornelius, 2014), terwijl het hebben van werk voor mensen met MS juist een positief effect heeft op hun ervaren kwaliteit van leven. Voor mensen met MS en hun zorgverleners is daarom belangrijk om een goed beeld te hebben over welke factoren van invloed zijn op vroegtijdige uitval van werk om hierop tijdig te kunnen inspelen en welke interventies effectief kunnen zijn om vroegtijdige uitval te voorkomen of te vertragen.

De richtlijn Chronisch zieken en werk (Vooy's, 2016), welke verscheidende werk- en persoon gerelateerde prognostische factoren en interventies bij chronische ziekte in zijn algemeenheid beschrijft, concludeert dat een jongere leeftijd positief is geassocieerd met werkbehoud en dat vrouwelijk geslacht en een lager opleidingsniveau negatief is geassocieerd met werkbehoud. Daarnaast wordt een positief effect van aanpassingen aan de werkplek, -tijden, -omgeving, -voorwaarden en veranderingen in organisatie van werk op werkbehoud vermeld, evenals 'vocational rehabilitation' en 'supported employment'. Deze module over arbeidsparticipatie richt zich specifiek op factoren en interventies die van belang kunnen zijn voor mensen met MS.

Conclusies

Zeer laag GRADE	<p>We zijn onzeker over de voorspellende waarde van factoren gerelateerd aan ziekte/behandeling van mensen met MS (vermoeidheid, cognitieve problemen, mate van beperking en pijn) voor verlies van werk gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau.</p> <p><i>Bronnen: (Marck, 2019; Julian, 2008)</i></p>
----------------------------	---

- GRADE	<p><u>Persoon/privésituatie:</u> Er is onvoldoende adequate literatuur beschikbaar om conclusies te trekken over associaties van factoren gerelateerd aan de persoon/privésituatie met verlies van werk, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau.</p> <p><u>Ziekte/behandeling:</u> Er is onvoldoende adequate literatuur beschikbaar om conclusies te trekken over associaties van factoren gerelateerd aan ziekte/behandeling met verlies van werk (anders dan vermoeidheid, cognitieve problemen, mate van beperking en pijn), gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau.</p> <p><u>Werkomgeving:</u> Er is onvoldoende adequate literatuur beschikbaar om conclusies te trekken over associaties van factoren gerelateerd aan de werkomgeving met verlies van werk, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau.</p>
--------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De geïncludeerde studies hadden beiden dezelfde opzet. Ten tijde van de T0 (baseline meting) werden de kandidaat-voorspellers gemeten bij mensen met MS die op dat moment een baan hadden. Ten tijde van T1 (vervolgmeting) werd vervolgens gekeken of er een verandering had plaatsgevonden in hun werkstatus (geen werk, of vermindering van uren). Met behulp van een multivariabele analyse werd onderzocht in hoeverre de gemeten voorspellers geassocieerd waren met een verandering in werkstatus. De opbouw van het multivariabele model werd op verschillende manieren uitgevoerd. De modellen werden niet intern en extern gevalideerd. In tabel 1 wordt een beknopt overzicht gegeven van de studieopzet van de verschillende studies. Uitgebreidere informatie is opgenomen in de evidencetabellen.

Tabel 1 Overzicht van geïncludeerde studies

Studie	Land	N (% verandering werkstatus)	Follow-up duur	Analyse methode	Kandidaat-voorspellers	Gerapporteerde n
Marck, 2019	Australië	720 (21,0%)	2,5 jaar	Log binomiaal regressiemodel per predictor om associatie	Voorspellers <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cognitieve functie 	<u>Uitkomstmaat:</u> Baanverlies - <u>Model 1:</u>

met verlies van
werk te
bepalen.
Methode
wordt niet
nader
gespecificeerd.

(MSQoL-54
subscore)

- Depressie (PHQ-2)
- Vermoeidheid (FSS)
- Mate van beperking (PDDS)
- Pijn (MSQoL-54 subsore)
- Confounders:
 - Leeftijd
 - Geslacht
 - Opleiding
- Medicatiegebruik

- Cogniti
functie
- Leeftijc
- Geslac
- Opleic
- Medic

Model 2:

- Depres
- Leeftijc
- Geslact
- Opleic
- Medic

Model 3:

- Vermoe
- Leeftijc
- Geslac
- Opleidi
- Medica

Model 4:

- Mate vi
beperk
- Leeftijc
- Geslact
- Opleidi
- Medica

Model 5:

- Pijn
- Leeftijd
- Geslacht
- Opleiding
- Medicatiegek

Julian, 2008	Verenigde Staten	3881 (12,5%)	Niet gespecificeerd	Multivariabele logistische regressie, niet nader gespecificeerd	Voorspellers: <ul style="list-style-type: none"> • tijd van T0 naar T1 • leeftijd • geslacht • etniciteit • opleiding • MS verslechtering laatste 6 maanden • duur MS symptomen • mate beperking (PDDS) • score op performance (performance scales) 	<u>Uitkomstmaat</u> Baanverlies Model 1 (demografactoren): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Tijd van T0 naar T1 ◦ Leeftijd ◦ Geslacht ◦ Etniciteit ◦ Opleiding ◦ MS verslechtering laatste 6 maanden Model 2 (alle factoren): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Tijd van T0 naar T1 ◦ Leeftijd ◦ Geslacht ◦ Etniciteit ◦ Opleiding ◦ MS verslechtering laatste 6 maanden ◦ Duur MS symptomen ◦ Mate beperking (PDDS) • Score op 'performance scales': <ul style="list-style-type: none"> ◦ -Mobiliteitsproblemen ◦ Handfunctieproblemen ◦ Visusproblemen ◦ Vermoeidheid ◦ Cognitieve problemen ◦ Blaas/darmproblemen ◦ Sensorische problemen ◦ Spasticiteit ◦ Pijn
--------------	------------------	--------------	---------------------	---	--	--

Afkortingen: MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54, , FSS: Fatigue Severity Scale, PHQ-2: Patient Health Questionnaire depression module short version, PDDS: Patient Determined Disease Steps

Resultaten

In de geïncludeerde studies werd gekeken naar de invloed van factoren op een verandering van werkstatus. Wij vonden geen studies die werkverzuim of productiviteit als uitkomstmaat onderzochten.

De geïncludeerde studies waren heterogeen wat betreft de meegenomen kandidaat-voorspellers in de multivariabele modellen; om deze reden was er geen pooling van data mogelijk. De resultaten van de studies zijn daarom afzonderlijk beschreven. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de kandidaat-voorspellers en de opzet van de modellen die zijn gerapporteerd. In tabel 2 worden die prognostische factoren besproken die, naast geslacht, leeftijd en opleidingsniveau, in beide modellen voorkomen. Hieruit is op te maken dat geen enkele factor uit beide modellen komt als een factor die een significant effect heeft op de werkstatus. Het effect van de factor vermoeidheid wordt door de werkgroep in beide studies als klinisch relevant aangemerkt.

Tabel 2 Overzicht van prognostische factoren die in beide studies onderzocht werden

	Statistisch significant		Klinisch relevant	
	Marck, 2019	Julian, 2008	Marck, 2019	Julian, 2008
Cognitieve functie	Nee OR: 1,00 95%CI: 0,93-1,07	Ja OR: 1,15 95%CI: 1,04-1,29	Nee	Ja
Vermoeidheid	Nee OR: 1,37 95%CI: 0,95-1,98	Ja OR: 1,18 95%CI: 1,06-1,32	Ja	Ja
Mate van beperking	Ja <i>geen/mild</i> : referentie <i>gemiddeld</i> : OR: 1,55 95%CI: 1,07-2,26 <i>zwaar</i> : OR: 2,31 95%CI: 1,44-3,72	Nee OR: 0,97 95%CI: 0,86-1,09	Ja	Nee
Pijn	Nee OR: 1,00 95%CI: (0,93-1,07)	Nee OR: 1,01 95%CI: 0,91-1,11	Nee	Nee

Prognostische factoren onderzocht in niet beoordeelde en gegradeerde studies

Naast bovenstaand beschreven studies zijn er vier studies die de relatie tussen prognostische factoren, inclusief confounders, en arbeidsongeschiktheid onderzoeken, maar welke niet alle confounders in het gerapporteerde model hebben meegenomen. Deze studies zullen wel in deze literatuursamenvatting genoemd worden, maar worden niet gegradeerd. In tabel 3 worden de factoren die zijn opgenomen in de modellen van niet gegradeerde studies (Grytten, 2017; Frndak, 2015; Patten, 2013; Philips, 2016)

weergegeven. De mate van onzekerheid ten aanzien van de resultaten van deze modellen is zo hoog, dat geen conclusies getrokken kunnen worden over de voorspellende waarde van de onderzochte factoren.

Tabel 3 Overzicht onderzochte factoren niet gegradeerde studies

Studie	N (% verandering werkstatus)	Kandidaat voorspellers	Gerapporteerde modellen	Conclusie
Grytten, 2017	41 (39%)	Voorspellers: <ul style="list-style-type: none"> • Geslacht • leeftijd (begin ziekte) • leeftijd (moment diagnose, categoriaal) • leeftijd (moment diagnose, continue) • huwelijkse staat • opleiding • beroep • ziekte duur • ziekte modulerende behandeling • mate van beperking (EDSS) • vermoeidheid (FSS) • cognitie (SDMT) • depressie (BDI) • COPE (probleemoplossingsgericht) • COPE (op emotie gericht) • COPE (op vermijden gericht) 	Uitkomstmaat: Tijd tot arbeidsongeschiktheid Model: <ul style="list-style-type: none"> • Geslacht • Age • Ziekte duur in jaren • Immune modulerende behandeling • Mate van beperking • Vermoeidheid • Depressie • Emotionele copingstijl • Vermijdende copingstijl 	Significante associatie langere tijd tot arbeidsongeschiktheid <ul style="list-style-type: none"> • vrouwelijk geslacht • langere ziekte duur • vermijdende copingstijl

Frndak, 2015	221 (10,4%)	<p>Voorspellers:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geslacht • Educatie • Leeftijd • Inkomen • werkuren per week • werkjaren voor huidige werkgever • aantal aanpassingen • negatief werkervaring • ziekte duur • cognitie (MSNQ) • mate beperking (PDDS) • openheid over ziekte naar werkgever • ziekteverloop 	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Baanverlies</p> <p><u>Model</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mate beperking • Negatieve werkervaring • Leeftijd (diagnose) • Werkjaren huidige werkgever 	<p>Significante associatie baanverlies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hogere mate beperking • negatieve werkervaring • hogere leeftijd • minder werkjaren huidige werkgever
Patten, 2013	759 (NR)	<p>Voorspellers:</p> <ul style="list-style-type: none"> • depressie (CES-D) • confounders: • leeftijd • geslacht • huwelijkse staat • opleiding • vermoeidheid • kwaliteit van leven (MSQoL-54) 	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Baanverlies</p> <p><u>Model (univariabel):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Depressie <p><u>Model (multivariabel):</u> Verschillende modellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depressie in combinatie met leeftijd, geslacht, huwelijkse staat of educatie • ambulante status, vermoeidheid of kwaliteit van leven 	<p>Alleen relatie met depressie wordt gerapporteerd. Depressie is geen onafhankelijke factor.</p>

Philips, 2006	176 (55,6%)	Voorspellers: <ul style="list-style-type: none"> • leeftijd • geslacht • opleiding • werktevredenheid (QLI-MS) • werk belangrijkheid (QLI-MS) • economische adequaatheid • functionele beperkingen gerelateerd aan MS (ICS) • ziekte duur • comorbiditeit • gezondheidsbevorderend gedrag (HPLPII) 	Uitkomstmaat: Baanbehoud Model <ul style="list-style-type: none"> • Functionele beperkingen gerelateerd aan MS • Opleiding • Gezondheidsbevorderend gedrag 	Significante associatie aan baanbehoud: <ul style="list-style-type: none"> • minder functionele beperkingen aan MS • meer jaren van baanbehoud • minder gezondheidsbevorderend gedrag
---------------	-------------	---	---	---

Afkortingen: MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54, FSS: Fatigue Severity Scale, PDDS: Patient Determined Disease Steps, EDSS: Expanded Disability Status Scale, BDI: Beck Depression Inventory, COPE: Dispositional Coping Styles Scale, MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire, CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Rating Scales, ICS: Incapacity Status Scale, HPLPII: Health promoting Lifestyle Profile II, QLI-MS: Quality of Life Index MS

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor prognostische studies start op hoog. De bewijskracht is voor alle behandelde prognostische factoren met vier niveaus afgewaardeerd:

- Eén niveau voor risk of bias: Zie risk of bias tabel.
- Twee niveaus voor indirectheid: De gebruikte modellen zijn niet extern gevalideerd en de geïncorporeerde studies vinden plaats in andere landen dan Nederland, waar de zorg en het vangnet voor uitval van werk op een andere manier geregeld is.
- Eén niveau voor imprecisie: Wanneer een grens van een odds ratio van 0,95 tot 1,05 wordt aangehouden voor klinische relevantie, overlappen de betrouwbaarheidsintervallen van de factoren pijn, cognitieve problemen, vermoeidheid en mobiliteitsproblemen deze grenzen in één of beide studies.
- Eén niveau voor publicatiebias: Onderzoek naar prognostische factoren waarin men geen statistisch significante relaties vond, zal hoogstwaarschijnlijk niet worden gepubliceerd. Het is aannemelijk dat de in deze literatuursamenvatting gepresenteerde resultaten overschat worden.

Voor inconsistentie wordt niet afgewaardeerd.

Zoeken en selecteren

De werkgroep heeft besloten om alleen ten aanzien van het eerste deel van de uitgangsvraag een systematische literatuuranalyse te verrichten:

Welke factoren geven een verhoogd risico op een vervroegde uitval van het werk bij mensen met MS?

P: mensen (> 18 jaar) met MS die werkzaam zijn ten tijde van de baseline meting;

I: aanwezigheid prognostische factor gerelateerd aan:

- a) ziekte/behandeling;
- b) persoon/privésituatie;
- c) werkomgeving.

C: afwezigheid van prognostische factoren;

O: werkstatus, ziekteverzuim, arbeidsongeschiktheid, productiviteit:

Timing: elk moment nadat de diagnose gesteld is, en de patiënt betaald werk heeft.

Setting: participatie in (betaald) werk.

Confounders: leeftijd, geslacht, opleidingsniveau (zie ook 'toelichting criteria ten aanzien van studiedesign (hiërarchie en bruikbaarheid van studies naar prognose)').

De werkgroep heeft geen zoekvraag in deze module ten aanzien van de tweede uitgangsvraag, de effectiviteit van acties of handelingen, bijvoorbeeld geformuleerd als 'Wat is de effectiviteit van een interventie gericht op behoud van werk bij mensen met MS?'. In de richtlijn uit 2012 (NVN, 2012b) werd geconcludeerd dat geen betrouwbare uitspraak gedaan kon worden over de effectiviteit van interventies gericht op het behoud van werk. Een oriënterende search (aan de hand van algemene zoektermen) laat zien dat er anno 2020 nog steeds onvoldoende literatuur beschikbaar is over de effectiviteit van dergelijke interventies, en dat deze vraag daarom niet goed beantwoord kan worden. Deze vraag is opgenomen als kennislacune in deze module.

Toelichting criteria ten aanzien van studiedesign (hiërarchie van bruikbaarheid van studies naar prognose)

De geformuleerde PICO tracht meerdere factoren te vinden die vroegtijdige uitval op het werk voorspellen. Hiervoor wordt op zoek gegaan naar studies die een longitudinale relatie onderzoeken tussen de prognostische factor op baseline) en de uitkomstparameter na een vastgestelde periode, in dit geval arbeidsongeschiktheid. De gevonden prognostische factoren zijn bruikbaar om mensen met MS te informeren over een eventueel hogere kans op arbeidsongeschiktheid voor specifieke subpopulaties, of voor de arts als handvat mensen met MS te identificeren met verhoogde kans op arbeidsongeschiktheid. De resultaten van de studies zijn uitdrukkelijk niet bruikbaar om klinische besluitvorming op te baseren.

Prognostische factoren zijn vaak gecorreleerd aan elkaar (Foroutan, 2020). Om het effect van een enkele prognostische factor te beschrijven zal deze gemeten moeten worden in relatie tot zijn gecorreleerde factoren, zodat hiervoor gecorrigeerd wordt. Men onderzoekt de prognostische factor daarom in een multivariabel model waarin zowel de prognostische factor als de confounders zijn opgenomen.

Multivariabele modellen worden bij voorkeur gevalideerd in een andere steekproef van de populatie (externe validatie), omdat dit meer zekerheid over de uitkomst geeft ten opzichte van niet extern gevalideerde studies. Resultaten van studies welke de relatie tussen prognostische factor en arbeidsongeschiktheid onderzoeken in intern gevalideerde modellen of niet gevalideerde modellen zijn ook bruikbaar, maar downgrading van de resultaten is noodzakelijk vanwege de lagere zekerheid over de betrouwbaarheid van de conclusies. Prognostische factoren die in dit type studies worden onderzocht zullen bovendien alleen

gegradeerd worden wanneer zij in twee of meer studies zijn opgenomen in het definitief gerapporteerde model. Resultaten uit studies die gebruik maken van univariabele modellen, of multivariabele modellen waarin de vooraf gedefinieerde confounders niet in het definitieve model zijn opgenomen, worden niet gegradeerd.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte werkstatus en arbeidsongeschiktheid voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en ziekteverzuim en productiviteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde het effect van een prognostische factor op de uitkomstmaat als klinisch relevant bij odds ratio van $\leq 0,95$ or $\geq 1,05$.

Zoeken en selecteren (Methode)

Een identieke zoekvraag zoals in deze module opgesteld was opgenomen in de vorige versie van deze richtlijn (NVN, 2012). Er is daarom besloten om een update van de search van 2012 te doen, zodat recente literatuur kan worden toegevoegd. Specifiek is op 19 augustus 2019 in de database Medline (via OVID) met relevante zoektermen gezocht naar studies die zijn gepubliceerd na sinds januari 2011 en die onderzochten welke factoren voorspellend zijn voor de gedefinieerde uitkomstmaten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad 'Verantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 603 treffers op.

Ten aanzien van de geformuleerde PICO vonden wij enkel studies die prognostische factoren onderzochten aan de hand van een niet-gevalideerd multivariabel model. Studies welke met behulp van een multivariabel model onderzochten welke parameters voorspellend zijn voor ten minste één van de gedefinieerde uitkomstmaten werden geïnccludeerd indien:

- In het gerapporteerde model minimaal rekening is gehouden met de variabelen leeftijd, geslacht én educatieniveau, omdat dit bekende voorspellers zijn van verlies van werk (Vooijs, 2016).
- De studie longitudinaal van aard was, dat wil zeggen dat de potentieel voorspellende factoren werden gemeten ten tijde van 'baseline' bij mensen met MS die op dat moment aan het werk waren en dat de afhankelijke variabelen (de uitkomstmaten) aan het einde van de studieperiode werden bepaald.

Wanneer de studie een subpopulatie onderzocht, bijvoorbeeld omdat alle geïnccludeerde deelnemers specifieke medicatie ontvingen, werd de studie geëxcludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 72 studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden 71 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Eén van de 72 voldeed aan de in- en exclusiecriteria, net als één studie uit de vorige versie van deze richtlijn module.

Resultaten

Twee studies (Marck, 2019; Julian, 2008) zijn definitief opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de

individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Boot, C., Lieshout, I., Gulden, J. (2009). Werken hangt samen met de kwaliteit van leven bij mensen met multiple sclerose. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde*, 17, 435-439.

Bosma, A. R., Boot, C.R.L., De Maaker, M., Boeije, H.R., Schoonmade, L.J., Anema, J.R., Schaafsma, F.G. (2019). Exploring self-control of workers with a chronic condition: a qualitative synthesis. *European Journal of Work and Organizational Psychology*, 28.

Cornelius, L.R., van der Klink, J.J., de Boer, M.R., Groothoff, J.W., Brouwer, S. (2014) Predictors of functional improvement and future work status after the disability benefit claim: a prospective cohort study. *J Occup Rehabil.* 24(4), 680-691. doi:10.1007/s10926-014-9500-2.

Foroutan, F., Guyatt, G., Zuk, V., Vandvik, P.O., Alba, A.C., e.a. (2020). GRADE Guidelines 28: Use of GRADE for the assessment of evidence about prognostic factors: rating certainty in identification of groups of patients with different absolute risks. *Journal of Clinical Epidemiology* 121, 62-70.

Frndak, S.E., Irwin, L.N., Kordovski, V.M., Milleville, K., Fisher, C., Drake, A.S., Benedict, R.H.B. (2015) Negative work events reported online precede job loss in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 357, 209-214.

Grytten, N., Skar, A.B.R., Aarseth, J.H., Assmus, J., Farbu, E., Lode, K., Nyland, H.I., Smedal, T., Myhr, J.M. (2017) The influence of coping styles on long-term employment in multiple sclerosis: A prospective study. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(7), 1009-1017.

Julian, L.J., Vella, L., Vollmer, T., Hadjimichael, O., Mohr, D.C. (2008) Employment in multiple sclerosis: exiting and re-entering the work force. *J Neurol.* 255(9), 1354-1360.

Louwerse, I., Huysmans, M.A., van Rijssen, J.H., et al. (2020) Predicting future changes in the work ability of individuals receiving a work disability benefit: weighted analysis of longitudinal data. *Scand J Work Environ Health.* 46(2), 168-176. doi:10.5271/sjweh.3834.

Marck, C.H., Aitken, Z., Simpson jr, S., Weiland, T.J., Kavanagh, A., Jelinek, G.A. (2019) Predictors of Change in Employment Status and Associations with Quality of Life: A Prospective International Study of People with Multiple Sclerosis. *Journal of Occupational Rehabilitation.* 30, 105-114.

NVN (2012a)

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multipele_sclerose/arbeidsparticipatie_van_pati_nten_met_ms/beinvloedende_factoren_a_16-3-2020.

NVN (2012b)

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multipele_sclerose/arbeidsparticipatie_van_pati_nten_met_ms/re_ntegratie_arbeidspartic_content-substantiation, 14-6-20120.

Patten, S.B., Williams, J.V.A., Lavorato, D.H., Koch, M., Metz, L.M. (2013) Depression as a predictor of occupational transition in a multiple sclerosis cohort. *Functional Neurology.* 28(4), 275-280.

Philips, L.J., Stuijbergen, A.K. (2016) Predicting Continued Employment in Persons with Multiple Sclerosis. *Journal of Rehabilitation.* 72(1), 35-43.

Uitdehaag, B., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., Dalén, J., The European Multiple Sclerosis Platform (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the Netherlands. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2S), 117-129.

Van der Hiele K, van Gorp DAM, Heerings MAP. et al. (2015) The MS@Work study: a 3-year prospective observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *BMC Neurology* 15, 134.

Vooijs, M., van der Heide, I., Leensen, M., Hoving, J., Wind, H., Frings-Dresen, M. (2016); Richtlijn chronisch zieken en werk; Coronel Instituut voor arbeid en gezondheid, Amsterdam.

Sociale participatie bij MS

Uitgangsvraag

Hoe kunnen zorgverleners de sociale participatie van patiënten met MS adequaat ondersteunen? Wat is de waarde van het betrekken van het systeem ten behoeve van deelname aan activiteiten en sociale participatie bij patiënten met MS?

Aanbeveling

Voor neurologen en revalidatieartsen

Verwijs de patiënt bij vermoede van psychosociale problematiek die mogelijk van invloed kan zijn op sociaal participeren (zie ook de module 'Activiteits- en participatieproblemen bij MS') door naar een hiervoor opgeleide professional, zoals eensociaal werker gezondheidszorg/medisch maatschappelijk werker. Benoem naar patiënt het belang om het systeem bij het oplossen van de problematiek te betrekken.

Voor sociaal werker gezondheidszorg/medisch maatschappelijk werker

Volg de volgende stappen, met in achtneming van de fysieke en cognitieve mogelijkheden van de patiënt:

1. breng met patiënt en systeem de psychosociale problematiek die van invloed is op de verminderde sociale participatie in kaart;
2. exploreer welke vorm van sociale participatie (maatschappelijke participatie, consumptieve participatie of netwerkparticipatie) de voorkeur heeft van de patiënt en passend is. Neem daarbij tevens het systeem mee ten behoeve van sociale steun, facilitering en activering bij participatie;
3. zet waar nodig hier een behandeling voor in of verwijs zo nodig naar een relevante eerstelijns professional.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Het is op dit moment nog niet duidelijk hoe het systeem (omgeving van patiënt) het beste betrokken kan ten behoeve van deelname aan activiteiten en sociale participatie bij patiënten met MS. In de praktijk is de zorg vooral gericht op de individuele patiënt.

Recent is de Kwaliteitsstandaard psychosociale zorg bij somatische ziekte verschenen (Werkgroep psychosociale zorg bij een ingrijpende somatische aandoening, 2019). In deze Kwaliteitsstandaard wordt als kernpunt gedefinieerd: "Een somatische ziekte heeft invloed op zowel het lichamelijk als psychisch, sociaal, maatschappelijk en spiritueel welbevinden van patiënt en naasten (systeem)", en wordt aangegeven dat jongere mensen en hun systeem met een somatische aandoening meer kwetsbaar zijn. De ervaring van de werkgroep is dat dit ook voor patiënten met MS geldt. MS treft vaak jongvolwassenen en hun systeem die niet voluit hun leven kunnen leiden en daarnaast een nieuwe balans in het dagelijks leven moeten hervinden, waarbij verlieservaringen zich blijven voordoen.

Sociaal isolement ontstaat geleidelijk. Indien er een sociaal isolement dreigt, dan is er sprake van een complexe psychosociale situatie. De praktijk wijst uit dat een gedeelte van de patiënten met MS zich steeds meer terugtrekt (het maatschappelijke leven vermijdt) ten gevolge van (langer durende) psychosociale stress

en moeite op een adequate wijze de regie te voeren. De wereld is te onrustig, te onoverzichtelijk en te snel. Dit terugtrekken geeft op korte termijn stressvermindering. Echter op langere termijn kan dit leiden tot blijvend en toenemend regieverlies en uiteindelijk verlies van sociale participatie leidend tot sociaal isolement. De praktijk wijst uit dat mensen met specifieke (onzichtbare) MS-klachten, zoals vermoeidheid en cognitieve klachten, soms te laat worden verwezen voor psychosociale ondersteuning, ondanks het risico op psychosociale problematiek en impact op diens systeem bij deze klachten. Tijdig signaleren is dus van groot belang. Zie hiervoor ook de module 'Activiteits- en participatieproblemen bij MS'.

Een vermoeden van sociaal isolement vraagt verdere exploratie door bijvoorbeeld een sociaal werker gezondheidszorg/medisch maatschappelijk werker. Deze kan 1) de psychosociale problematiek van patiënt en diens systeem die van invloed is op de verminderde sociale participatie in kaart brengen; 2) exploreren welke vorm van sociale participatie (maatschappelijke participatie, consumptieve participatie of netwerkparticipatie) de voorkeur heeft van de patiënt; en 3) behandeling bieden of verwijzen naar een eerstelijns professional.

Een gesprek met de zorgverlener geeft meer informatie en maakt diagnostisch vaak explicieter duidelijk voor de patiënt en het systeem wat er aan de hand is bij de patiënt en ook wat de impact is op het psychosociaal welbevinden en sociaal participeren. Ook wordt soms tijdens het gesprek pas duidelijk dat de partner ondersteuning nodig heeft om het vol te houden, of niet met de ziekte van de patiënt om weet te gaan. Vaak heeft het met elkaar in gesprek gaan al een positieve werking en leidt dit tot andere, meer adequate oplossingen leidend tot verminderde problematiek en ruimte gevend aan sociaal participeren.

Methoden die hiernaast ten behoeve van het verminderen van psychosociale problematiek ingezet zouden kunnen worden zijn bijvoorbeeld counseling, verlies- en rouwverwerking, psycho-educatie, relatie/gezinsgesprekken (ook betrekken kinderen), informatie en advies, informatie over ondersteunende organisaties/hulpbronnen.

Hierbij kan het systeem:

- ondersteuning bieden als bron van steun.
- (faciliteren) meedenken over hoe de drempel voor het doen van (sociale) activiteiten verlaagd kan worden.
- de patiënt stimuleren (activeren) tot het doen van activiteiten.
- voorwaarden scheppen om het doen van activiteiten mogelijk te maken.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Er is geen literatuur bekend over de waarden en de voorkeuren van de patiënten en hun systeem. De praktijk wijst uit dat een patiënt zich vaak niet bewust is van zijn/haar medische situatie en de impact dat dit heeft op zijn/haar systeem. Wanneer de zorgprofessional toelicht dat het van belang is om systeem erbij te betrekken omdat dit meestal toegevoegde waarde heeft, is dit vrijwel altijd akkoord.

Kosten (middelenbeslag)

Het is niet bekend of het betrekken van het systeem ter bevordering van de sociale participatie

kosteneffectief is. Over het algemeen betreft het verzekerde zorg. De eventuele kosten spelen geen rol in de besluitvorming over de aanbeveling.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het is belangrijk dat de sociaal werker gezondheidszorg/medisch maatschappelijk werker bekend is met:

- de fysieke en cognitieve beperkingen ten gevolge van MS;
- de praktische en emotionele impact leidend tot psychosociale problematiek; en
- de diverse sociale domeinen en het belang van sociale participatie.
- kennis van relevante sociale kaart en wet- en regelgeving.

Over het algemeen is in Nederland voldoende kennis en kunde aanwezig, en kan er voldoende beroep gedaan worden op hulpbronnen.

Er zijn wel een tweetal andere belemmerende factoren:

- De ervaring van de werkgroep is dat de patiënt soms te laat wordt doorgestuurd naar medisch maatschappelijk werk. De problematiek wordt daardoor soms onnodig groot. Het te laat doorsturen zou het gevolg kunnen zijn van de huidige verwijspaden, waarbij een vertraging zou kunnen ontstaan in de verwijzing naar maatschappelijk werk. De vertraging kan ook een gevolg zijn van kennishiaat bij de verwijzer over wat sociaal werker gezondheidszorg vroegtijdig kan betekenen. Idealiter zou laagdrempelige verwijzing van patiënt en zijn/haar systeem naar poliklinisch maatschappelijk werk mogelijk moeten zijn.
- een tweede belemmerende factor is, dat maatschappelijk werk/sociaal werker gezondheidszorg niet in alle ziekenhuizen voorhanden is. In dit geval kan voor de sociaal werker gezondheidszorg/medisch maatschappelijk werker worden doorverwezen naar het sociaal loket of Stichting MEE. Zo nodig verwijzing via huisarts naar de praktijkondersteuner huisarts.

Er zijn verder geen argumenten met betrekking tot de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie die van invloed zijn op de besluitvorming.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Hoewel dit niet gestaafd kan worden met literatuur, acht de werkgroep het betrekken van het systeem van toegevoegde waarde.

Ten behoeve van diagnostiek heeft het betrekken van het systeem een meerwaarde, daar dit een completer beeld geeft over psychosociaal functioneren en impact bij patiënt en diens systeem.

Ook kan dit mogelijk sneller leiden tot signaleren van psychosociale problematiek.

Het lijkt belangrijk dat een hiertoe opgeleide zorgprofessional (bij voorkeur een sociaal werker gezondheidszorg/medisch maatschappelijk werker) al wanneer er een psychosociale problematiek ten gevolge van MS dreigt vanwege risico/impact op sociaal participeren, met de patiënt en zijn/haar systeem in gesprek gaat. Zodoende kan geïnventariseerd worden welke belemmeringen er spelen en waar mogelijk sociale participatie gestimuleerd kan worden.

Onderbouwing

Achtergrond

MS is een chronische ziekte die grillig verloopt; de behandeling richt zich tot nu toe op het afremmen van achteruitgang in het ziekteproces, genezing is op dit moment niet mogelijk.

De grilligheid en (geleidelijke) fysieke en cognitieve achteruitgang ten gevolge van MS leiden tot verlieservaringen (bijvoorbeeld verlies van werk, verlies van hobby's). Deze verlieservaringen hebben vaak een grote praktische, emotionele en mentale impact op het dagelijks leven en de diverse maatschappelijke/sociale rollen van een patiënt met MS en binnen zijn/haar systeem.

Deze impact kan zich uiten in disbalans en stress, wat van grote invloed kan zijn op het psychosociaal welbevinden van patiënt en binnen diens systeem. Ook heeft het invloed op regievoering en de sociale participatie in de diverse sociale domeinen van patiënt en diens systeem. Denk hierbij bijvoorbeeld aan de domeinen wonen, werken, activiteiten binnen- en buitenshuis, sociale contacten, gezondheid en zingeving. Daarnaast speelt bespreek- en vraagverlegenheid een rol. We kunnen er niet vanuit gaan dat mensen een hulvraag kunnen/durven stellen. Dit is niet vanzelfsprekend.

Deelnemen aan de maatschappij wordt sociale participatie genoemd; een containerbegrip, dat een grote diversiteit aan activiteiten omvat. Sociale participatie heeft een positieve invloed op gezondheid, vergroot sociale steun, en geeft sociale cohesie en zingeving. Dit hoeft niet te betekenen dat ieder mens de sociale participatie op dezelfde manier vorm geeft. Eigen voorkeur, behoefte, mogelijkheden, maatschappelijke status, en eigen normen en waarden over wat van belang is spelen een grote rol.

We onderscheiden drie vormen van sociale participatie:

- maatschappelijke participatie, waarmee men groepen of personen in de samenleving van dienst is, zoals het verrichten van betaald werk, vrijwilligerswerk, informele hulp;
- consumptieve participatie, gericht op zelfontplooiing en het eigen welzijn;
- netwerkparticipatie, ongeorganiseerde omgang met familie, burens en vrienden.

Door de (toenemende) impact van MS op het functioneren in het dagelijks leven van patiënt kan zijn/haar regie, nodig om sociaal te participeren, in het gedrang komen. Oude oplossingen (zoals bijvoorbeeld het vermijden van situaties, inadequate coping) om dit gegeven op te lossen, kunnen dan tekortschieten. Patiënten kiezen bijvoorbeeld bij toenemende fysieke en cognitieve beperkingen vaker om werk prioriteit te geven ten koste van overige activiteiten die het psychosociaal welbevinden positief beïnvloeden.

De praktijk wijst uit, dat het van belang is het systeem vanaf het begin bij de behandeling te betrekken; dit zou er mogelijk voor kunnen zorgen dat de impact van de (toenemende) beperkingen in regie en sociale participatie van patiënt en 'inadequate oplossingen' van patiënt en diens systeem meer en sneller zichtbaar worden. Een daartoe opgeleide professional kan mogelijk de patiënt en zijn systeem ondersteunen bij het

mogelijk hervinden van een meer adequate regievoering leidend tot zo volledig mogelijk participeren voor patiënt in diens systeem. Tevens zou dit mogelijk positief kunnen bijdragen aan het psychosociaal welbevinden van patiënt en systeem.

Zoeken en selecteren

De werkgroep heeft ervoor gekozen om in literatuuranalyse de meerwaarde van het betrekken van het systeem te onderzoeken. Specifiek wordt getracht de volgende zoekvraag te beantwoorden:

P: patiënten met MS;

I: specifieke interventie waarbij het systeem betrokken wordt;

C: standaard zorg, wachtlijstcontrole, aandachtcontrole;

O: deelname aan hobby's, activiteitsniveau, sociaal functioneren, participatie.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte participatie voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en deelname aan hobby's, activiteitsniveau en sociaal functioneren voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- activiteitsniveau: zoals bepaald met een versnellingsmeter of gevalideerde vragenlijst
- participatie: zoals bepaald met een gevalideerde vragenlijst;
- sociaal functioneren: zoals bepaald met een gevalideerde vragenlijst.

De werkgroep definieerde niet a priori de uitkomstmaat 'deelname aan hobby's', maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde een verschil van 0,5 standardized mean difference (SMD) of 0,5 SD tussen de groepen als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Cinahl (via Ebsco) is op 19 november 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's) en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 160 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gezocht in tenminste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie, risk of bias beoordeling en resultaten van individuele studies beschikbaar), gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek of observationeel onderzoek waarin de bovenstaande PICOT wordt beantwoord. Hiernaast moesten tenminste tien patiënten per studie-arm zijn geïncludeerd. Op basis van titel en abstract konden geen studies worden voorgeselecteerd.

Resultaten

Er zijn geen studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden.

Verantwoording

verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2021

Laatst geautoriseerd : 08-07-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Werkgroep psychosociale zorg bij een ingrijpende somatische aandoening (2019). Kwaliteitsstandaard Psychosociale zorg bij somatische ziekte.