

RICHTLIJN MULTIEPEL SCLEROSE 2012

Multipele sclerose (MS) is de meest frequente oorzaak van invaliditeit onder jong volwassenen in de westerse wereld. In Nederland zijn er naar schatting 17.000 mensen die aan deze aandoening lijden, vooral jonge mensen tussen 20 en 50 jaar. Bij de meeste patiënten wordt het klinisch beeld in aanvang gedomineerd door het optreden van relapsen met herstel ('relapsing-remitting'; RR). Een minderheid van de patiënten heeft vanaf het begin van de ziekte een (langzaam) progressief beloop (primair progressief; PP).

Kenmerkend voor MS is de variabiliteit van de verschijnselen die kunnen leiden tot toenemende lichamelijke en cognitieve beperkingen. Mede hierdoor zijn veel verschillende hulpverleners bij de behandeling van MS betrokken.

Er is geen standaardbehandeling voor MS. Dit leidt tot zowel over- als onderconsumptie van beschikbare middelen en tot onduidelijkheid bij patiënten en zorgverleners. Bij aanvang van de richtlijnontwikkeling en op basis van een uitgebreide knelpuntenanalyse heeft de werkgroep de doelen geformuleerd voor de richtlijn MS. Uniforme diagnostiek en uniform (medicamenteus) beleid bij verschillende vormen van MS ten aanzien van immunomodulerende middelen, activiteit en participatie, cognitie, vermoeidheid, conditie, psychische en psychosociale factoren staan daarin centraal. Andere even belangrijke thema's zijn werkherleving of -handhaving en advisering over het kunnen (blijven) participeren in de maatschappij en multidisciplinaire integrale zorg.

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling en begeleiding van MS-patiënten betrokken zijn en is tot stand gekomen met de nadrukkelijke participatie van patiënten. Er komt tevens een patiëntenversie bij de richtlijn beschikbaar en er zijn kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief ontwikkeld.

AAN DE ONTWIKKELING VAN DE RICHTLIJN HEBBEN DE VOLGENDE INSTANTIES EN VERENIGINGEN DEELGENOMEN:

- CBO
- Ergotherapie Nederland
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
- Landelijke Vereniging MS Verpleegkundigen
- Multiple Sclerose Vereniging Nederland
- Nationaal MS Fonds
- Nederlands Instituut van Psychologen
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie
- Nederlandse Vereniging van Maatschappelijk Werkers
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (hoofdaanvrager)
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
- Nederlandse Vereniging voor Seksuologie
- Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Stichting Verpleegkundig Specialist MS
- Verenso, Specialisten in Ouderengeneeskunde
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

De richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van ZonMw, in het kader van het programma Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ 2008) en Multiple Sclerose Vereniging Nederland.



RICHTLIJN MULTIEPEL SCLEROSE 2012



Richtlijn multipele sclerose

Colofon

Richtlijn multipale sclerose

Nederlandse Vereniging
voor Neurologie

© 2012, Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Postbus 20050, 3502 LB Utrecht

Tel. 030 282 33 43

E-mail: bureau@neurologie.nl

Alle rechten voorbehouden.

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

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

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

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

De Nederlandse Vereniging voor Neurologie aanvaardt geen aansprakelijkheid voor mogelijke onvolkomenheden in de richtlijnen. Elke medicus blijft zelf verantwoordelijk voor zijn beroepsuitoefening.

De richtlijnen zijn samengesteld op basis van de stand van de wetenschap op het moment van publicatie. Gewijzigde wetenschappelijke inzichten worden meegenomen in de revisie van de richtlijnen (raadpleeg hiervoor o.a. www.neurologie.nl en www.cbo.nl).

ISBN 978 90 368 02680

NUR 870, 876

Bohn Stafleu van Loghum

Het Spoor 2

Postbus 246

3990 GA Houten

www.bsl.nl

Dit project wordt mogelijk gemaakt door:

**ZonMw**

Richtlijn multipele sclerose



Bohn
Stafleu
van Loghum

Springer Media

Initiatief:

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

Organisatie:

CBO

In samenwerking met:

- Ergotherapie Nederland
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
- Landelijke Vereniging MS Verpleegkundigen
- Multiple Sclerose Vereniging Nederland
- Nationaal MS Fonds
- Nederlands Instituut van Psychologen
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie
- Nederlandse Vereniging van Maatschappelijk Werkers
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
- Nederlandse Vereniging voor Seksuologie
- Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Stichting Verpleegkundig Specialisten MS
- Verenso, Specialisten in Ouderengeneeskunde
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Financiering:

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

Inhoud

Samenstelling van de werkgroep 7

1 Inleiding 9

- 1.1 Aanleiding 9
- 1.2 Doelstelling 9
- 1.3 Knelpuntenanalyse 10
- 1.4 Uitgangsvragen 11
- 1.5 Doelgroep 11
- 1.6 Samenstelling van de werkgroep en de klankbordgroep 12
- 1.7 Werkwijze van de werkgroep 12
- 1.8 Wetenschappelijke bewijsvoering 12
- 1.9 Indeling van de onderbouwing naar mate van bewijskracht 13
- 1.10 Totstandkoming van de aanbevelingen 13
- 1.11 Patiëntenperspectief 15
- 1.12 Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief 15
- 1.13 Implementatie en evaluatie 16
- 1.14 Juridische betekenis van richtlijnen 16
- 1.15 Herziening 16

2 Diagnostiek, vroege herkenning en begeleidende klachten 17

- 2.1 Inleiding 17
- 2.2 De klinische diagnose van MS 18
- 2.3 Vroege herkenning door aanvullend onderzoek 19
- 2.4 Diagnostiek bij primair progressieve MS 25

3 De immunomodulerende en immunosuppressieve behandeling 35

- 3.1 Inleiding 35
- 3.2 Immunomodulerende therapie 35
- 3.3 Immunosuppressieve therapie 42

4 Diagnostiek van de gevolgen 59

- 4.1 Problemen bij activiteiten en participatie 60
- 4.2 Diagnostiek van cognitieve stoornissen 72
- 4.3 Diagnostiek van vermoeidheid 82
- 4.4 Diagnostiek van conditieverlies 90
- 4.5 Diagnostiek van psychische en psychosociale problemen 94

5 Behandeling van de gevolgen 103

- 5.1 Behandeling van problemen bij activiteiten en participatie 103
- 5.2 Behandeling van cognitieve stoornissen 110
- 5.3 Behandeling van vermoeidheid 118
- 5.4 Behandeling van conditieverlies 127
- 5.5 Behandeling van psychische en psychosociale problemen 134

6 Arbeidsparticipatie 139

- 6.1 Inleiding 139
- 6.2 Belemmerende en bevorderende factoren voor arbeidsparticipatie 140
- 6.3 De beoordeling van arbeidsbelastbaarheid 149
- 6.4 Interventies voor reïntegratie of arbeidsparticipatie 150

7 Organisatie van zorg voor mensen met multiple sclerose 155

- 7.1 Inleiding 155
- 7.2 Zorgnetwerk 156
- 7.3 Netwerkgorg voor patiënten met multiple sclerose 158
- 7.4 Aanbevelingen 159
- 7.5 Randvoorwaarden 165
- 7.6 Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief 166

Bijlagen

- Bijlage 1: Knelpuntenanalyse 171
- Bijlage 2: Overzicht aanbevelingen 176
- Bijlage 3: Overige relevante richtlijnen 184

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroepleden

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

Voorzitter(s)

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

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Multipele sclerose (MS) is de meest frequente oorzaak van invaliditeit onder jongvolwassenen in de westerse wereld. De ziekte wordt gekenmerkt door toenemende lichamelijke en cognitieve beperkingen.

Op basis van getallen uit omliggende landen en schaarse Nederlandse gegevens schat men dat de ziekte voorkomt bij 1 op de 1000 inwoners. Nederland telt dus ongeveer 17.000 mensen met MS. In 1992 had 55% hiervan ernstige beperkingen (RIVM). De ziekte komt tweënhalf keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen. MS treft vooral jonge mensen tussen 20 en 50 jaar; in 90% van de gevallen begint de ziekte tussen het 15e en 50e levensjaar.

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

De gevolgen van de ziekte voor de mens met MS zijn levenslang en hebben betrekking op alle aspecten van het leven. De beperkingen hebben grote gevolgen voor de maatschappelijke participatie; mensen met MS doen een groot beroep op de medische zorg en de hulpverlening. Door de veelheid aan betrokken zorgverleners is multidisciplinaire afstemming noodzakelijk om de kans dat de patiënt in de maatschappij kan blijven participeren te maximaliseren en de kwaliteit van leven te behouden. Een integrale aanpak en visie op zorg en behandeling van mensen met MS zijn voorwaarden voor het verbeteren van de zorg en voor het inperken van de hoge kosten die gepaard gaan met het hebben van MS.

1.2 Doelstelling

Bij aanvang van de richtlijnontwikkeling en op basis van een uitgebreide knelpuntenanalyse heeft de werkgroep de volgende doelen geformuleerd voor de richtlijn MS.

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

2. Uniform medicamenteus beleid bij verschillende vormen van MS, vooral ten aanzien van immunomodulerende middelen.
3. Een expliciete bijdrage van specialismen die betrokken zijn bij werkhervatting of -handhaving en advisering over het kunnen (blijven) participeren in de maatschappij.
4. Het ondersteunen van zorgverleners bij het realiseren van een uniform 'evidence-based'-beleid bij mensen met MS.
5. Samenwerkingsafspraken tussen relevante ziekenhuisspecialismen en eerstelijnsgezondheidszorgprofessionals waar behandeling en zorg elkaar raken (medische behandeling en ondersteuning gecombineerd met de benodigde zorg in de thuis-situatie ter bevordering van het behoud van de maatschappelijke participatie).

1.3 Knelpuntenanalyse

Op 23 april 2009 heeft een uitgebreide knelpuntenanalyse plaatsgevonden. Twintig werkgroepleden en twintig patiënten(vertegenwoordigers) inventariseerden gedurende een dag de belangrijkste knelpunten in de zorg voor mensen met MS. Een overzicht van deze knelpunten is te vinden in bijlage 1.

De werkgroep heeft uit het omvangrijke aantal knelpunten een selectie gemaakt. Er is gekeken op welke gebieden de meeste winst te behalen is voor de patiënt en waar de meeste variatie in handelen tussen zorgverleners bestaat. Dat betekent dat de richtlijn andere belangrijke problemen die bij MS voorkomen niet bespreekt. Zo wordt er bijvoorbeeld geen aandacht besteed aan en aanbevelingen gegeven voor loopstoornissen, spasticiteit, mictie- en defecatieproblematiek, pijn, oogproblemen en palliatieve zorg. De werkgroep beveelt aan om van deze richtlijn een 'dynamische richtlijn' te maken, waarbij huidige onderdelen actueel worden gehouden, nieuwe onderdelen kunnen worden toegevoegd en waar ondertussen aan een goede implementatie in de praktijk kan worden gewerkt.

De werkgroep is zich ervan bewust dat vanaf medio 2010 een discussie is gestart over de vraag of chronische cerebrospinale veneuze insufficiëntie (CCSVI) een onderdeel vormt van het ziekteproces bij MS en of behandeling van CCSVI deel moet gaan uitmaken van de behandeling van MS. De richtlijn besteedt geen aandacht aan deze discussie omdat dit ten tijde van de start van de richtlijn niet aan de orde was. Dit geldt ook voor andere vragen (bijvoorbeeld dieet en vitamine D) en de ontwikkeling van medicijnen. Bij herziening van deze richtlijn zal bepaald moeten worden of deze thema's toegevoegd dienen te worden.

1.4 Uitgangsvragen

Op basis van een knelpuntenanalyse bij patiënten en zorgverleners werden belangrijke vragen geformuleerd voor beantwoording in de richtlijn:

1. Hoe kan de diagnose MS zo vroeg mogelijk worden gesteld?
2. Welke symptomen zijn het meest relevant voor een vroege herkenning van MS?
3. Wanneer komt men in aanmerking voor immunomodulerende en immunosuppressieve therapie? Wat zijn de kenmerken van deze patiënten en op grond waarvan wordt de indicatie gesteld?
4. 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? Welke behandeling heeft de voorkeur en wanneer moet deze toegepast worden?
5. Welke (screenings)methoden zijn te adviseren voor het vaststellen van cognitieve stoornissen en in welke fase van de ziekte? Welke behandelmethode heeft de voorkeur en wanneer zou deze toegepast moeten worden?
6. Welke (screenings)methoden zijn te adviseren voor het vaststellen van vermoeidheid en/of conditieverlies en in welke fase van de ziekte? Welke behandelmethode heeft de voorkeur en wanneer zou deze gebruikt moeten worden?
7. Welke (screenings)methoden zijn te adviseren voor het vaststellen van psychische en psychosociale problemen en in welke fase van de ziekte? Welke behandelmethode heeft de voorkeur en wanneer zou deze toegepast moeten worden?
8. Wat zijn de belangrijkste belemmerende en bevorderende factoren die van invloed zijn op de arbeidsmogelijkheden en arbeidsparticipatie van mensen met MS? Welke hiervan zijn essentieel voor de beoordeling van arbeidsgeschiktheid/belastbaarheid? Welke interventies kunnen de reïntegratie of participatie bevorderen?
9. Hoe ziet een zorgnetwerk eruit waarin de wensen van de mens met MS centraal staan?

1.5 Doelgroep

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

1.6 Samenstelling van de werkgroep en de klankbordgroep

Voor het ontwikkelen van deze richtlijn is eind 2008 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle bij de diagnostiek en behandeling van mensen met MS betrokken medische disciplines en het CBO (zie 'Samenstelling van de werkgroep en klankbordgroep'). Deze werkgroep kwam op 21 januari 2009 voor het eerst bij elkaar.

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging. Een overzicht van de belangenverklaringen van werkgroepleden over mogelijke financiële belangenverstrengeling is opvraagbaar bij het CBO.

1.7 Werkwijze van de werkgroep

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

De werkgroep heeft gedurende ruim twee jaar gewerkt aan de tekst voor de concept-richtlijn. De subgroepen beoordeelden de door het CBO aangeleverde wetenschappelijke onderbouwingen en formuleerden vervolgens de overige overwegingen en aanbevelingen. Tevens schreven de subgroepen consensusteksten wanneer wetenschappelijk bewijs voor het beantwoorden van de uitgangsvraag ontbrak. De teksten werden tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd. De werkgroep is negenmaal bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door een redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd in de conceptrichtlijn. Deze werd op 11 april 2011 aan de verenigingen verstuurd voor commentaar. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn op 7 mei 2012 door de werkgroep vastgesteld en opnieuw voorgelegd aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (juni 2012). In augustus 2012 is dit commentaar verwerkt in de definitieve versie die in oktober 2012 ter autorisatie naar de mandaterende verenigingen en instanties is gestuurd.

1.8 Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen in deze richtlijn zijn gebaseerd op data uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR, via Wiley InterScience), Medline en Embase (beide via OvidSP) en in CINAHL (via Ebscohost) en PsycINFO (via

OvidSP). Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Nederlands en Engels en werden dierstudies uitgesloten. Er werd gezocht vanaf publicatiejaar 1990 tot en met de datum van de zoekactie (zoekacties vonden plaats tussen juni 2009 en april 2010). Voor de patiëntenpopulatie werden de MeSH (Medical Subject Heading)-termen 'multiple sclerosis', 'multiple sclerosis, chronic progressive' en 'multiple sclerosis, relapsing-remitting' gebruikt, aangevuld met de woorden 'multiple' of 'disseminated' naast 'sclerosis' in titel of samenvatting. De volledige zoekstrategie is per vraag bij het CBO opvraagbaar.

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

De kwaliteit van deze artikelen werd door de epidemiologen van het CBO beoordeeld aan de hand van 'evidence-based'-richtlijnontwikkeling (EBRO)-beoordelingsformulieren. Op basis van vooraf opgestelde criteria zijn de 'methodologisch beste' artikelen geïncludeerd. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs. Daarbij is de indeling gebruikt die is weergegeven in tabel 1.1. De mate van bewijskracht, het niveau van bewijs en de geselecteerde literatuur in de tekst.

1.9 Indeling van de onderbouwing naar mate van bewijskracht

De beschrijving en beoordeling van de artikelen staan in de teksten onder het kopje 'Samenvatting van de literatuur'. Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een 'Conclusie', waarbij het niveau van bewijskracht van het meest relevante bewijs is weergegeven. Zie hiervoor tabel 1.1.

1.10 Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor een aanbeveling zijn er, naast het wetenschappelijk bewijs, andere aspecten van belang, bijvoorbeeld patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties en kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie' in de 'Overige overwegingen'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur in de context van de dagelijkse praktijk geplaatst en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie

Tabel 1.1 Indeling van de methodologische kwaliteit van individuele studies

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

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

Niveau van conclusies

Conclusie gebaseerd op

- 1 onderzoek van niveau A1 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2, met consistent resultaat
- 2 1 onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3 1 onderzoek van niveau B of 1 of meerdere onderzoeken van niveau C
- 4 mening van deskundigen

met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het bijbehorend ‘format’ heeft als doel ruimte te bieden voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn te bevorderen.

1.11 Patiëntenperspectief

Voor de knelpuntenanalyse hebben de Multiple Sclerose Vereniging Nederland (MSVN) en het Nationaal MS Fonds knelpunten ingebracht tijdens een ‘open space’-bijeenkomst. Een ‘open space’-bijeenkomst is een interactieve bijeenkomst waarbij de inhoudelijke sturing in belangrijke mate wordt bepaald door de deelnemers. Tijdens de bijeenkomst formuleert iedereen deelvragen en lost deze met de aanwezigen op.

De conceptrichtlijn is tevens voorgelegd aan de patiëntenvereniging, de Multiple Sclerose Vereniging Nederland en het Nationaal MS-Fonds. De MSVN nam met twee vertegenwoordigers deel aan de werkgroepvergaderingen.

1.12 Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief

De MSVN heeft, parallel aan de richtlijnontwikkeling in 2011, onderzoek gedaan naar Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief. De resultaten zijn in paragraaf 7.6 weergegeven. Deze criteria hebben een andere status dan de aanbevelingen in de richtlijn die volgens een evidence-based richtlijnontwikkelingsproces tot stand zijn gekomen. De criteria geven primair aan wat patiënten als belangrijk ervaren. De Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief zijn opgesteld op basis van een enquête en focusgroepen onder mensen met MS. In de focusgroepen lag het accent op achterliggende motivaties, meningen, wensen en behoeften van de mensen met MS. In de groepsgesprekken is ingegaan op het waarom van heersende meningen en bepaalde gedragingen. De uitkomsten van dit kwantitatieve en kwalitatieve onderzoek zijn besproken door een groep zorgverleners en een groep patiënten. Vervolgens zijn de geprioriteerde onderwerpen omgezet naar concrete conceptcriteria, aan de hand van het AIRE-instrument (Appraisal of Indicators through Research and Evaluation). De conceptcriteria zijn wederom besproken met de groep zorgverleners en expertpatiënten volgens de Delphi-methode. Als laatste stap zijn de aangepaste criteria voorgelegd aan een leesgroep, bestaande uit zorgverleners. Gedurende het gehele traject heeft adviseur dr. B.A. de Jong het projectteam bijgestaan.

1.13 Implementatie en evaluatie

Bij de ontwikkeling van de richtlijn is rekening gehouden met de implementatie en de uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder relevante beroepsgroepen en organisaties. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en zal er in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de richtlijn op de CBO-website geplaatst en uitgegeven in boekvorm.

De MS Vereniging Nederland is partner in het samenwerkingsverband 'MS Nederland Kwaliteit van zorg voor mensen met MS'. Vanuit MS Nederland wordt, op basis van de richtlijn MS, een zorgmodel voor MS ontwikkeld en geëvalueerd. Om de toepassing en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zal in een volgende stap de implementatie verder worden opgepakt. Daarnaast worden een samenvattingskaart en een patiëntenversie van de richtlijn ontwikkeld.

De werkgroep zal stimuleren dat de richtlijn wordt getoetst bij de eindgebruiker in de verschillende regio's en bij de Wetenschappelijke Verenigingen, bijvoorbeeld via visitaties.

1.14 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen aanbevelingen die zorgverleners zouden moeten gebruiken om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', dienen zorgverleners in individuele gevallen af te kunnen wijken van de aanbevelingen in de richtlijn, als de situatie van de patiënt dat vereist. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en in overleg met de patiënt worden gedaan.

1.15 Herziening

Uiterlijk in augustus 2016 wordt door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, na raadpleging van of op advies van andere participerende verenigingen, bepaald of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. Het voorstel van de werkgroep is om deze richtlijn in 'dynamische vorm' jaarlijks bij te stellen en aan te vullen, terwijl parallel aan implementatie wordt gewerkt.

2 Diagnostiek, vroege herkenning en begeleidende klachten

2.1 Inleiding

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

Het beloop van MS wordt gekenmerkt door een combinatie van het optreden van:

1. tijdelijke neurologische verslechtingen, die na kortere of langere tijd geheel of gedeeltelijk herstellen en veelal aangeduid worden met de termen 'relapsen', 'relapses' of 'Schübe' ('schubs');
2. geleidelijke progressie van neurologische handicaps over langere tijd. Over de specifieke pathofysiologie van deze beide elementen bestaat geen duidelijkheid.

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

De uitgangsvragen, die in dit hoofdstuk beantwoord worden zijn:

1. Hoe kan de diagnose MS zo vroeg mogelijk worden gesteld?
2. Welke symptomen zijn het meest relevant voor een vroege herkenning van MS?

Voor de tweede uitgangsvraag is de literatuur in het algemeen van oudere datum. Daardoor levert het literatuuronderzoek dat startte vanaf 1990 voor deze uitgangsvraag minder op en is besloten gegevens uit oudere literatuur toe te voegen.

Literatuurselectie

Op de vraag hoe MS zo vroeg mogelijk kan worden herkend werden geen artikelen gevonden. Voor de vraag naar de kenmerken en symptomen van een vroege herkenning van MS werden 23 artikelen geselecteerd. Bij de analyse van de literatuur bleek dat bij de diagnos-

tiel van MS internationaal vastgestelde diagnostische criteria (de McDonaldcriteria) een grote rol spelen (McDonald 2001; Polman 2005; Polman 2011). Vanwege de diagnostische complexiteit werden consensusbijeenkomsten van internationale experts georganiseerd. In die bijeenkomsten werden criteria voor de diagnose MS opgesteld. Recent zijn deze McDonald-criteria gereviseerd. Hoewel deze publicatie verschenen is na de uitgevoerde literatuursearch (juni 2009 - april 2010), zijn het de gangbare diagnostische criteria in binnen- en buitenland. Deze criteria zijn niet boven kritiek verheven en zullen in de toekomst wellicht verder worden aangepast, maar zijn naar het oordeel van de werkgroep de best beschikbare criteria en dus is de werkgroep van oordeel dat dit rapport een prominente plaats moet innemen in deze richtlijn.

Aanvullend werd een consensusverslag geraadpleegd betreffende onderzoek van liquor cerebrospinalis bij MS (Freedman 2005) en is met toestemming gebruik gemaakt van een conceptrichtlijn van een werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Tijdens het schrijven van de tekst werd nog een relevant review artikel gepubliceerd, dat is meegenomen in de beoordeling (Schäffler 2011) die door de werkgroep als onmisbaar voor dit hoofdstuk werd beschouwd.

Vroege symptomen

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

2.2 De klinische diagnose van MS

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

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

De pijlers waarop de diagnose rust zijn: (1) disseminatie in plaats (minstens twee lokalisaties in het centrale zenuwstelsel (CZS) en (2) disseminatie in tijd (minstens twee relapsen of progressie over langere tijd). Daarnaast moeten andere oorzaken uitgesloten zijn. De diagnose MS is in principe een klinische (waarschijnlijkheids)diagnose. Er is geen diagnostische test die volledige zekerheid geeft. Voor het bepalen van de disseminatie in plaats (DIP) is het van belang de lokalisatie in het zenuwstelsel, en de daarbij behorende klachten en verschijnselen, vast te stellen. Daarnaast kan er gebruik gemaakt worden van MRI- onderzoek van het CZS. Voor het bepalen van disseminatie in tijd is het klinisch beloop van belang. Daarnaast kan ook hier gebruik gemaakt worden van MRI-onderzoek van het CZS, mits aan de gangbare criteria wordt voldaan: toename van het aantal T2-laesies bij vervolg MRI-onderzoek of – volgens de meest recente criteria – de aanwezigheid van zowel niet aankleurende als aankleurende laesies na toediening van gadolinium bij het eerste MRI-onderzoek van de hersenen (Polman 2011). Bovendien kan in sommige situaties onderzoek van de liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid, CSF) bijdragen aan het stellen van de diagnose MS en het uitsluiten van alternatieve diagnoses, hoewel dit in de meest recente McDonald-criteria alleen nog als een mogelijk criterium voor PP-MS is opgenomen. De meest recente diagnostische criteria zijn opgenomen als appendix.

2.3 Vroege herkenning door aanvullend onderzoek

MRI-cerebrum

Een systematische review van 29 studies onderzocht de accuratesse van verschillende MRI-criteria bij de vroege diagnostiek van mensen met symptomen verdacht voor MS (CIS) en daarmee de mogelijke invloed van MRI op diagnosestelling en behandelbeleid (Whiting 2006). De studies includeerden 15-1500 patiënten (mediaan 70). De studiekwaliteit werd door de onderzoekers in het algemeen als matig beoordeeld, met name door slechte blinding, gebruik van inadequate referentiemethoden en matige beschikbaarheid van klinische informatie. Een deel van de analyses werd beperkt tot studies die als referentiemethode voor het stellen van de diagnose uitsluitend klinische informatie na follow-up gebruikten. Uit deze analyses kwamen lage negatieve likelihoodratio's (LR) voor de criteria volgens Barkhof, Fazekas, Paty en McDonald 2001, die varieerden van 0,1-0,5. Dit betekent dat een negatief resultaat op de MRI slechts van beperkte waarde is voor het uitsluiten van het ontwikkelen van MS binnen 3 tot 6 jaar. De waarde van de positieve LR voor de criteria van Barkhof, Fazekas en Paty was kleiner dan 5, waarmee

ook de waarde voor het voorspellen van de ontwikkeling van MS binnen 3 tot 6 jaar beperkt is. Voor de criteria van McDonald 2001 was de waarde van de positieve LR beter, te weten 2,7-8,7.

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

Door de werkgroep werd op basis van reacties uit de commentaarronde een meer recente studie toegevoegd. Bij dit onderzoek werd een grote groep mensen met een CIS na een follow-upduur van 20 jaar onderzocht (Fisniku 2008). De kans op het ontwikkelen van MS hangt sterk samen met het aantal laesies bij de eerste presentatie. Bij een abnormale MRI-scan bij een CIS is de kans op een tweede episode (clinically definite MS) 82%, versus 21% bij een normale MRI-scan. Omgekeerd is de kans op het uitblijven van verdere ziekteactiviteit bij een abnormale MRI-scan 18%.

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

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

Voor het aantonen van disseminatie in plaats (DIP) worden in de McDonald-criteria van 2005 twee methoden gehanteerd. Het ene criterium vereist volgens de McDonald-criteria versie 2005 het voldoen aan minimaal 3 van de 4 Barkhof-criteria (MRI-BC), het andere het hebben van minimaal twee T2-laesies en de aanwezigheid van oligoklonale IgG-banden (OB) in de liquor. Door de Europese MAGNIMS multicenterresearchgroep (een studiegroep die MRI-onderzoek bij MS bestudeert) is verder onderzoek gedaan naar deze criteria en zijn deze criteria bijgesteld. DIP kan nu worden vastgesteld door één (of meer) T2-laesie(s) in twee van de vier volgende gebieden: periventriculair, juxtacorticaal, infratentorieel of ruggenmerg (gereviseerde McDonald-criteria 2010). Ten aanzien van aanvullend liquoronderzoek adviseert men verder wetenschappelijk onderzoek; voor het bepalen van DIP is liquoronderzoek in de nieuwste criteria komen te vervallen.

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

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

Aan het tweede criterium (T2 laesies en OB) voldeed 58,6% (n = 34). Bij 33 daarvan trad conversie naar MS op. Twee van de 24, die niet aan de criteria voldeden, ontwikkelden MS. De sensitiviteit van dit criterium was 94,3%, de specificiteit 95,7% en de accuratesse 94,8%. De PVW voor conversie over een periode van 6 jaar bedroeg 97% en de NVW 92%. De auteurs concludeerden dat hun resultaten aantoonen dat de combinatie van MRI- en liquoronderzoek de meest accurate manier is om de conversie van CIS in MS te voorspellen.

Een recent review (Schäffler 2011) betreft de diagnostische waarde van MRI-scan (met gebruik van de McDonald-criteria) en liquoronderzoek (CSF) bij het voorspellen van de ontwikkeling van MS bij patiënten met CIS. Voor de MRI-scan is de sensitiviteit tussen 35% en 100% en de specificiteit tussen 36% en 92%. De aanwezigheid van oligoklonale banden in de CSF had een sensitiviteit van 69-91% en een specificiteit van 59-94% en combinatie van MRI en CSF leidden tot een sensitiviteit van 56-100% en een specificiteit van 53-96%. In deze studie werd geconcludeerd dat een combinatie van vereenvoudigde MRI-criteria met CSF-onderzoek de beste benadering zou kunnen zijn bij het vroeg stellen van de diagnose MS.

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

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

In een retrospectieve studie naar de diagnostische waarde van een enkelvoudige MRI in de eerste drie maanden na het optreden van symptomen bij patiënten met CIS werden de gegevens van 250 patiënten in de leeftijd van 14 tot 50 jaar geanalyseerd (Rovira 2009). Er werden drie sets criteria toegepast, te weten de sets van Frohman, Swanton en Barkhof-Tintoré. Vergelijking van de toepassing van de drie sets bij vroege (na gemiddeld 32 dagen)

danwel late (na gemiddeld 141 dagen) MRI's leverde een vergelijkbare hoge specificiteit op, echter de sensitiviteit was lager bij de set van Barkhof-Tintoré. In de laatstgenoemde set criteria zijn de eisen voor disseminatie in plaats strenger. Een vergelijking van de sets in relatie tot het moment van MRI liet zien dat een hogere sensitiviteit en specificiteit werden bereikt bij patiënten waarbij de MRI was uitgevoerd binnen 30 dagen na het ontstaan van de klachten.

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

Spinale MRI

Twee studies onderzochten de toegevoegde waarde van spinale MRI bij de diagnostiek van MS. In een cross-sectionele studie bij 104 mensen met MS volgens de criteria van Poser werd een MRI van de hersenen en het ruggenmerg gemaakt (Bot 2004). De deelnemers aan de studie hadden een gemiddelde leeftijd van 37 jaar en een gemiddelde ziekteduur van 18 maanden. Bij 88 was er sprake van een "relapsing-remitting" vorm van MS, bij 16 was de MS primair progressief. Afwijkingen op de MRI van de hersenen werden gevonden bij 98,1% en op de spinale MRI bij 82,7%. De sensitiviteit van het McDonald-criterium disseminatie in plaats bedroeg, indien uitsluitend gebaseerd op MRI van de hersenen, 67,3%. Indien een spinale laesie een laesie in de hersenen verving, steeg de sensitiviteit naar 84,6%.

In een prospectieve cohortstudie werden 21 mensen met een CIS en 14 met mogelijk vroege MS (MVMS) geïnccludeerd (Jacobi 2008). Allen hadden pathologische hersenscans; spinale laesies werden gevonden bij 67% van de mensen met CIS en 79% van de mensen met MVMS. Na een follow-up van twee jaar werd bij 13 van 17 mensen met CIS definitief de diagnose MS gesteld (bij 41% op basis van een tweede relaps, bij 59% op basis van MRI-bevindingen). De conclusie van de auteurs van het artikel is dat een gecombineerde MRI van hersenen en ruggenmerg geschikt is als routineonderzoek en bijdraagt aan het vaststellen van klinisch onopgemerkte spinale laesies. Op basis van de uitkomsten van het prospectieve gedeelte van de studie kon geconcludeerd worden dat spinale MRI leidt tot een geringe verbetering van het vaststellen van disseminatie in plaats en geen waarde heeft voor disseminatie in tijd.

Onderzoek van liquor (CSF)

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

Bij vergelijkend onderzoek naar de gebruikte technieken voor de detectie van oligoklonale IgG-banden bleek dat iso-elektrische focussing met immunodetectie (immunoblotting) de meest betrouwbare techniek is (Verbeek, 2002). Er zijn meerdere consensusrapporten verschenen over de aanbevolen methodiek voor CSF-analyse bij MS (Freedman 2005, Andersson 1998; Reiber 2003). Hoewel de rapporten niet voldoen aan de strikte criteria die wij voor de literatuurselectie van deze richtlijn hanteren, hebben deze rapporten betekenis voor de klinische diagnostiek van MS. Daarom worden deze publicaties toch gebruikt en vermeld in de conclusies. In alle rapporten wordt liquoronderzoek met behulp van iso-elektrische focussing met immunodetectie als meest betrouwbare methode aanbevolen. Interpretatie van het oligoklonale IgG-bandenpatroon dient plaats te vinden aan de hand van vijf te onderscheiden klassieke patronen. Bepaling van de IgG-index wordt in de consensusrapporten als minder betrouwbaar beoordeeld.

In een studie bij 50 mensen met mogelijk MS is de diagnostische waarde bepaald van de analyse van de CSF (Brasher 1998). Op basis van gegevens uit het patiëntendossier en van de MRI-scan hebben neurologen de groep verdeeld in mensen met MS en zonder MS. Vervolgens is gekeken naar de specificiteit en sensitiviteit van de aanwezigheid van oligoklonale banden (OB) in de CSF en van de IgG-index. Voor de aanwezigheid van OB werd een specificiteit van 92% en een sensitiviteit van 75% gevonden. De specificiteit en sensitiviteit van de IgG-index waren vergelijkbaar, namelijk respectievelijk 95% en 75%. In een grote studie van 206 MS-patiënten werd een sensitiviteit van 90% gevonden voor unieke OB in CSF (McLean, 1990). Ook Zipoli (2009) heeft de diagnostische accuratesse van OB onderzocht en de meerwaarde daarvan bij de vroege diagnostiek van MS. Bij mensen met een CIS en een follow-upperiode van minimaal een jaar werden de diagnostische accuratesse van de McDonald-criteria, OB en twee definities voor disseminatie in plaats namelijk gebaseerd op alleen MRI-scan, of gebaseerd op MRI-scan plus aanwezig-

heid van OB onderzocht. Van de 118 patiënten bleek uiteindelijk dat 28 geen MS hadden. Hiervan voldeed 43% aan de MRI-criteria voor disseminatie in plaats, maar geen enkele deelnemer had OB. Van de overige 90 mensen die wel MS bleken te hebben, voldeed 64% aan de MRI-criteria voor disseminatie in plaats, 63% aan MRI-criteria plus OB, en 80% had OB.

Er werd gevonden dat de aanwezigheid van OB (70%) meer accuraat is om de diagnose MS te stellen dan MRI-criteria voor disseminatie in plaats (58%). Ook de sensitiviteit (78% vs. 70%), specificiteit (65% vs. 48%), PVW (60% vs. 50%) en NVW (80% vs. 69%) scores hoger in vergelijking met de MRI-criteria. De auteurs concludeerden dat het aantonen van OB de diagnostische accuratesse bij het voorspellen van de ontwikkeling van MS bij CIS-patiënten kan verbeteren door het verhogen van de specificiteit en de negatief voorspellende waarde.

Klinisch neurofysiologisch onderzoek

Klinisch neurofysiologisch onderzoek in de vorm van zogenoemde ‘evoked potentials’ (EP’s) kan wijzen op demyeliniserende afwijkingen in het onderzochte baansysteem door het aantonen van verlengde latenties van de respons bij relatief intacte vorm en goede reproduceerbaarheid. Een aantal studies heeft de verschillende EP’s geëvalueerd. Over het algemeen wezen deze studies uit dat de diagnostische waarde van EP’s voor MS beperkt is. Van de verschillende EP’s bleek de visuele (VEP) het meest accuraat te zijn (Comi 1999). De VEP is dan ook de enige EP die opgenomen was in de diagnostische criteria bij primair progressieve MS. In de laatste versie (Polman 2011) wordt de VEP niet meer genoemd als diagnostisch instrument bij primair progressieve MS (zie appendix 1). Buiten de diagnostische criteria kan een VEP worden gebruikt om aan te tonen dat er sprake is van een neuritis optica.

Optical Coherence Tomography (OCT)

In een prospectief cohortonderzoek werd de diagnostische accuratesse bepaald van retina-afwijkingen voor het aantonen van ziekteactiviteit bij mensen met MS (Sepulcre 2007). Hierbij is met name gekeken naar de associatie tussen de dikte van de retinale zenuwvezellaag (retinal nerve fiber layer; RNFL) en de ziekteactiviteit gemeten door Optical Coherence Tomography (OCT). De populatie bestond uit 61 mensen met MS en 29 controles gematched voor geslacht en leeftijd. De resultaten uit deze studie laten zien dat de retinale zenuwvezellaag significant dunner is bij mensen met MS in vergelijking met de controlegroep ($p = 0,004$). Bij de mensen met RRMS was de gemiddelde en kwadrant RNFL dunner in vergelijking met de controlegroep ($p < 0,001$) en bij de mensen met CIS, SPMS en PPMS de temporale kwadrant RNFL-dikte ($p < 0,05$).

De RNFL-dikte lijkt een hoge specificiteit ($> 82\%$) te hebben, maar een lage sensitiviteit ($< 39\%$).

2.4 Diagnostiek bij primair progressieve MS

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

In een studie in een cohort van 145 mensen met PPMS dat meer dan 5 jaar gevolgd werd en in een cohort van 55 mensen met PPMS dat minder dan 5 jaar gevolgd werd, werd nagegaan of er een bruikbaar algoritme bestaat dat toepasbaar is voor het aantonen van disseminatie in plaats (DIS) bij alle vormen van MS (Montalban 2009). Hiertoe werden zeven sets met criteria voor DIS toegepast, waarvan een aantal ontwikkeld voor toepassing bij RRMS en een aantal voor toepassing bij PPMS. De sets die getest werden, waren de Tintoré-gemodificeerde Barkhof-criteria, DIS-criteria volgens Swanton, McDonald DIS-OB (oligoklonale banden en 2 spinale of cerebrale laesies op MRI), combinatie van criterium 1 en 3, combinatie van criterium 2 en 3, PPMS DIS-criteria volgens Thompson en PPMS DIS-criteria volgens Thompson en gemodificeerd door Polman. Criteria voor DIS, die uitsluitend gebaseerd waren op uitkomsten van MRI, voldeden minder dan criteria waarin ook de resultaten van liquoronderzoek waren opgenomen. Er werden geen grote verschillen gevonden tussen de verschillende sets. De auteurs concluderen op basis hiervan dat het mogelijk moet zijn 1 set criteria voor DIS te ontwikkelen, die zowel bij RRMS als bij PPMS toegepast kan worden. De McDonald-criteria voor PPMS zijn opgenomen in appendix 1.

Conclusies

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat het stellen van de diagnose MS door middel van de McDonald-criteria uit 2005 een specificiteit heeft van 81%, een sensitiviteit van 62% en een accuratesse van 73%.
C *Zipoli 2009*

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van spinale MRI naast MRI van de hersenen leidt tot een verbetering van het vaststellen van disseminatie in plaats.
C *Jacobi 2008, Bot 2004*

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat het stellen van de diagnose MS door middel van de McDonald-criteria uit 2005 een specificiteit heeft van 81%, een sensitiviteit van 62% en een accuratesse van 73%.

B Fisniku 2008

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat bij het stellen van de diagnose MS door middel van de McDonald-criteria, disseminatie in plaats meer accuraat kan worden vastgesteld door gebruik van MRI-criteria en het bepalen van oligoklonale banden in de CSF, dan door gebruik van MRI-criteria alleen.

C Zipoli 2009

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat een MRI, die gemaakt wordt binnen de eerste 30 dagen na ontstaan van de klachten bij mensen met een klinisch geïsoleerd syndroom, een hogere sensitiviteit en specificiteit heeft dan een MRI die meer dan 30 dagen na het ontstaan van de klachten wordt gemaakt.

B Rovira 2009

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat bepaling van oligoklonale banden in de liquor cerebrospinalis (CSF) het meest betrouwbaar gebeurt met iso-elektrische focussing met specifieke immunodetectie door immunoblotting.

B Verbeek 2002

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van oligoklonale banden en een verhoogde IgG-index in de liquor cerebrospinalis (CSF) een hoge specificiteit (92-95%) en een matige sensitiviteit (75%) hebben voor het aantonen van MS.

C Brasher 1998, McLean 1990

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van oligoklonale banden in de CSF de diagnostische accuratesse om bij mensen met CIS de diagnose MS te stellen, verhoogt.

C Zipoli 2009, Villar 2008

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de sets met diagnostische criteria, die worden gebruikt bij de diagnostiek van relapsing-remitting MS, ook kunnen worden toegepast bij de diagnostiek van primair progressieve MS.

B Montalban 2009

C De Seze 2007

Overige overwegingen

Bij slechts één episode van klachten of verschijnselensusppect voor MS wordt gesproken van een “clinically isolated syndrome” (CIS). Volgens de McDonald-criteria mag men na twee objectiveerbare (klinische) aanvallen spreken van multipale sclerose. De werkgroep is echter van mening dat ook in dié gevallen waarbij op klinische gronden voldaan wordt aan de criteria voor disseminatie in tijd en plaats, een MRI-scan van het CZS gemaakt moet worden, hetgeen ook in het meest recente verslag van de diagnostische criteria wordt vermeld (Polman 2011). Het doel hiervan is tweeledig. Enerzijds wordt er gezocht naar laesies in het CZS die de diagnose MS ondersteunen en die een indicatie kunnen geven van de activiteit van de ziekte. Anderzijds kan met dit onderzoek twijfel over een andere oorzaak van de symptomen weggenomen worden.

Indien bij iemand met één episode van klachten of verschijnselen de verdenking op MS is gerezen, is het de vraag of alles in het werk gesteld moet worden om dit vermoeden te bevestigen of te ontkrachten. Aangezien er therapeutisch mogelijkheden bestaan bij een CIS, is het naar de mening van de werkgroep raadzaam om verdere diagnostiek te doen. Bovendien geven patiënten met MS aan dat zij graag willen weten wanneer er sprake is van MS. Vroeger is dan beter dan later (Heesen 2003, Janssens 2004). Vanzelfsprekend zijn er omstandigheden denkbaar waarin andere keuzes gemaakt worden, maar de werkgroep is van mening dat als regel de mogelijkheid van de diagnose MS met de patiënt besproken moet worden en dat vervolgens in overleg een diagnostisch traject ingeslagen kan worden. De consensusgroep die de recente McDonald-criteria heeft vastgesteld benadrukt dat deze diagnostische criteria gelden voor de patiënten met typische symptomen die aan demyelinisatie van het centrale zenuwstelsel doen denken (Polman 2011). Omdat nagenoeg elk neurologisch symptoom in het kader van MS kan optreden, is het van praktisch nut om een opsomming van verschijnselen te geven die de diagnose MS minder waarschijnlijk maken. Ondanks het feit dat de werkgroep zich realiseert dat een dergelijke lijst zowel onvolledig als weinig specifiek is, is hiervoor toch gekozen.

Verschijnselen die de diagnose MS minder waarschijnlijk maken:

- geen objectieve neurologische afwijkingen;
- geen objectieve aanwijzingen voor disseminatie in tijd of plaats;
- MRI niet passend bij MS;
- sterk progressieve ziekte bij iemand onder de 35 jaar;
- geen betrokkenheid van de ogen;
- afwezigheid van afwijkingen in de CSF;
- gewrichts- of huidklachten;
- aanvang voor roe of na 50e levensjaar;
- acute hemiparese;
- perifere neuropathie;

- hemianopsie;
- prominente vroege dementie, epilepsie;
- afasie (maar taalstoornissen komen wel voor);
- fasciculaties of extrapyramidale verschijnselen;
- afwezigheid van gevoelsstoornissen;
- verlaagd bewustzijn;
- uveïtis als vroeg verschijnsel;
- afwezigheid van mictieklachten bij langer bestaande myelumsymptomatologie;
- pleiocytose van de CSF boven de 50 cellen per microliter.

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

- voornamelijk subcorticale afwijkingen, zonder periventriculaire afwijkingen (cave SLE);
- meningeale aankleuring, met name basaal (cave sarcoidose);
- witte stoflaesies zonder afwijkingen van het myelum;
- myelumlaesies over meer dan 1 à 2 segmenten (cave neuromyelitis optica);
- witte stoflaesies zonder afwijkingen in het corpus callosum;
- gadoliniumaankleuring van (vrijwel) alle laesies die op T2 gewogen opnames worden gezien (cave ADEM);
- symmetrische wittestofafwijkingen (dysmyeliniserende ziekten o.a. ALD, MLD);
- grote focale laesies (M. Schilder, PML);
- laesies die arteriële trajecten volgen (MELAS, stroke).

Beleid bij het uitsluiten van de diagnose MS

Als eenmaal MS is overwogen en er bij aanvullend onderzoek geen andere diagnose wordt gesteld, is het lastig om de diagnose met zekerheid te verwerpen. Bij de McDonald-criteria worden drie categorieën onderscheiden: “MS”, “mogelijke MS” (afwijkingen passend bij MS, maar niet voldoen aan de criteria) en “geen MS”. Het verwerpen van de diagnose MS blijft sterk afhankelijk van de interpretatie van klinische verschijnselen en zal daardoor een subjectief element in zich hebben. Het ontbreken van objectieve klinische verschijnselen, samen met het ontbreken van afwijkingen passend bij MS bij herhaald aanvullend onderzoek (MRI, liquoronderzoek en VEP), sluit vrijwel zeker de diagnose MS uit.

Voor de diagnostiek bij MS zijn ook kwaliteitscriteria MS-zorg vanuit patiëntenperspectief geformuleerd (namelijk criteria 1, 2 en 3), zoals weergegeven in paragraaf 7.6.

Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt voor het stellen van de diagnose MS de gereviseerde McDonald-criteria uit 2010 te hanteren.
2. Wanneer op louter klinische gronden voldaan wordt aan de criteria voor disseminatie in tijd en plaats, wordt toch aanbevolen een MRI-scan van het CZS te maken ter ondersteuning van de diagnose MS en om andere aandoeningen zo mogelijk uit te sluiten.
3. Bij CIS wordt aanbevolen om de mogelijkheid van de diagnose MS met de patiënt te bespreken.
4. Aangezien er therapeutische mogelijkheden bestaan bij een CIS, is het naar de mening van de werkgroep aan te bevelen om verdere diagnostiek te doen.
5. Hoewel liquordiagnostiek niet altijd noodzakelijk is voor de diagnose MS, is dit onderzoek aan te bevelen bij twijfel aan de diagnose CIS of MS.

Literatuur

- Andersson M, et al. Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(8):897-902.
- Barkhof F, Filippi M, Van Waesberghe JH, Campi A, Miller DH, Ader HJ. Interobserver agreement for diagnostic MRI criteria in suspected multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1999;41(5):347-50.
- Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;Jul;121(7):944-9.
- Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Nijeholt GJ, de G, V, Bergers E, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004;62(2):226-33.
- Brasher GW, Follender AB, Spiekerman AM. The clinical value of commonly used spinal fluid diagnostic studies in the evaluation of patients with suspected multiple sclerosis. *American Journal of Managed Care* 1998;4(8):1119-21.
- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002;Jan 17;346(3):158-64.
- Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G, Rossi P. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999;Aug;5(4):263-7.
- Fisniku L, Brex P, Altmann D, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808-17.
- De Seze J, Debouverie M, Waucquier N, Steinmetz G, Pittion S, Zephir H, et al. Primary progressive multiple sclerosis: a comparative study of the diagnostic criteria. *Multiple Sclerosis* 2007;13(5):622-5.
- Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a

- consensus statement. *Arch Neurol*. 2005;62(6):865-70.
- Heesen C, Kolbeck J, Gold SM, Schulz H, Schulz KH. Delivering the diagnosis of MS-results of a survey among patients and neurologists. *Acta Neurol Scand*. 2003;May;107(5):363-8.
- Jacobi C, Hahnel S, Martinez-Torres F, Rieger S, Juttler E, Heiland S, et al. Prospective combined brain and spinal cord MRI in clinically isolated syndromes and possible early multiple sclerosis: impact on dissemination in space and time. *Eur J Neurol* 2008;15(12):1359-64.
- Janssens AC, de Boer JB, Kalkers NE, Passchier J, van Doorn PA, Hintzen RQ. Patients with multiple sclerosis prefer early diagnosis. *Eur J Neurol* 2004;May;11(5):335-7.
- Korteweg T, Uitdehaag BM, Knol DL, Smithuis RH, Algra PR, de VC, et al. Interobserver agreement on the radiological criteria of the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *European Radiology* 2007;17(1):67-71.
- Levin N, Mor M, Ben-Hur T. Patterns of misdiagnosis of multiple sclerosis. *IMAJ* 2003;5:489-90.
- McAlpine L. Multiple sclerosis. A reappraisal 2nd ed. 1972. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121-27.
- McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain*. 1990;Oct;113(Pt 5):1269-89.
- Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, Khaleeli Z, Tellez N, Vellinga MM, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Multiple Sclerosis* 2009;15(12):1459-65.
- Pati DW, Poser C. The diagnosis of multiple sclerosis. 1984. New York: Thieme-Stratton.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;Feb;69(2):292-302.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
- Reiber H, et al. Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: International consensus by an internet-based group discussion. *Clin Chem Lab Med* 2003;41(3):331-7.
- Rovira A, Swanton J, Tintore M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2009; 66(5):587-92.
- Schäffler N, Köpke S, Winkler L, Schippling S, Inglese M, Fischer K, Heesen C. Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis – a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2011;Sep;124(3):151-64.
- Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007;68(18):1488-494.
- Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*. 2000;Jun;47(6):831-5.
- Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008;Mar 25;70(13 Pt2):1079-83.

- Verbeek MM, de Reus HP, Weykamp CW. Comparison of methods for the detection of oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid and serum: results of the Dutch Quality Control survey. *Clin Chem*. 2002;Sep;48(9):1578-80.
- Villar LM, García-Barragán N, Sádaba MC, Espiño M, Gómez-Rial J, Martínez-San Millán J, González-Porqué P, Álvarez-Cermeño JC. Accuracy of CSF and MRI criteria for dissemination in space in the diagnosis of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;266:34-7.
- Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, Hojati F, Simon B, Schmidt S, et al. Does high field MRI allow an earlier diagnosis of multiple sclerosis? *Journal of Neurology* 2008;255(8):1159-63.
- Whiting P, Harbord R, Main C, Deeks JJ, Filippini G, Egger M, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. *BMJ* 2006;332(7546):875-84.
- Zipoli V, Hakiki B, Portaccio E, Lolli F, Siracusa G, Giannini M, et al. The contribution of cerebrospinal fluid oligoclonal bands to the early diagnosis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2009;15(4):472-8.

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

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
2 or more attacks ^a ; objective clinical evidence of 2 or more lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack ^b	None ^c
Two or more attacks ^a ; objective clinical evidence of one lesion	Dissemination in space, demonstrated by: One or more T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a further clinical attack ^a implicating a different CNS site
One attack ^a ; objective clinical evidence of two or more lesions	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: One or more T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a second clinical attack ^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
One attack ^a ; objective clinical evidence of one lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: One or more T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a second clinical attack ^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or

	A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack^a
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria^d: 1. Evidence for DIS in the brain based on 1 or more T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions; 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on two or more T2 lesions in the cord; 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

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

- a An attack (relapse; exacerbation) is defined as patient-reported or objectively observed events typical of an acute inflammatory demyelinating event in the CNS, current or historical, with duration of at least 24 hours, in the absence of fever or infection. It should be documented by contemporaneous neurological examination, but some historical events with symptoms and evolution characteristic for MS, but for which no objective neurological findings are documented, can provide reasonable evidence of a prior demyelinating event. Reports of paroxysmal symptoms (historical or current) should, however, consist of multiple episodes occurring over not less than 24 hours. Before a definite diagnosis of MS can be made, at least 1 attack must be corroborated by findings on neurological examination, visual evoked potential response in patients reporting prior visual disturbance, or MRI consistent with demyelination in the area of the CNS implicated in the historical report of neurological symptoms.
- b Clinical diagnosis based on objective clinical findings for 2 attacks is most secure. Reasonable historical evidence for 1 past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristics for a prior inflammatory demyelinating event; at least 1 attack, however, must be supported by objective findings.
- c No additional tests are required. However, it is desirable that any diagnosis of MS be made with access to imaging based on these Criteria. If imaging or other tests (for instance, CSF) are undertaken and are negative, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS, and alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical presentation, and objective evidence must be present to support a diagnosis of MS.
- D Gadolinium-enhancing lesions are not required; symptomatic lesions are excluded from consideration in subjects with brainstem or spinal cord syndromes.

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



3 De immunomodulerende en immunosuppressieve behandeling

3.1 Inleiding

Genezing van MS is tot op heden niet mogelijk, zodat de medicamenteuze behandeling nog met name beperkt is tot vermindering van de relapsfrequentie, versnelling van het herstel van relapsen en symptoombehandeling.

De uitgangsvragen die in dit hoofdstuk beantwoord worden zijn:

1. Wanneer komt men in aanmerking voor immunomodulerende of immunosuppressieve therapie?
2. Wat zijn de kenmerken van deze patiënten en op grond waarvan wordt de indicatie gesteld?

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

Literatuurselectie

Voor de beantwoording van de uitgangsvragen zijn in totaal 26 studies geselecteerd, waarvan 4 over immunosuppressieve behandeling en 22 over immunomodulerende behandeling. Er is aan het oorspronkelijke zoekresultaat nog 1 artikel toegevoegd: de studie van La Mantia, die een update was van de eerdere systematic review van Munari. De meeste studies betreffen systematic reviews. In een aantal gevallen zijn ter verduidelijking ook de randomized controlled trials (RCT's) binnen de geselecteerde reviews geanalyseerd.

Voor de behandeling van MS zijn ook kwaliteitscriteria MS-zorg vanuit patiëntenperspectief geformuleerd (namelijk criteria 4 en 5), zoals weergegeven in Hoofdstuk 7.6.

3.2 Immunomodulerende therapie

Interferon- β (IFNB)

Effectiviteit bij RR-MS

Een Cochrane-review uit 2001 (met een literatuur-update tot april 2007) (Rice 2001)

includeerde 6 trials met IFNB bij mensen met relapsing-remitting MS (RRMS) ($n = 1301$), die in de 2 tot 3 jaar voorafgaande aan de studie ten minste 2 relapsen (in 1 studie 1 relaps) hadden gehad. In 6 trials werd IFNB-1a hetzij intramusculair, hetzij subcutaan en IFNB-1b subcutaan toegediend. Alle trials waren placebogecontroleerd. Als primaire uitkomstmaat werd genomen: het aantal patiënten bij wie een relaps optrad tijdens de geplande behandelperiode (die varieerde van 6 maanden tot 3 jaar). Het relatieve risico (RR) op het optreden van een relaps in het eerste jaar voor de IFN-groep (2 trials met IFNA, 3 met IFNB) ten opzichte van de placebogroep bedroeg 0,73 (95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) 0,55-0,97; $p = 0,03$). De RR voor het optreden van relapsen in de eerste twee jaar bedroeg 0,80 (95% BI 0,73-0,88; $p < 0,001$) in het voordeel van de IFNB-groep. Ook was er een reductie in het optreden van de ziekteprogressie, gemeten met behulp van de EDSS, gedurende de eerste twee jaar van het gebruik (RR 0,69; 95% BI: 0,55-0,87; $p = 0,002$). De auteurs merken hierbij op dat dit een te positief effect kan zijn in verband met het hoge aantal drop-outs. Ten aanzien van secundaire uitkomstmaten, zoals MRI-parameters, rapporteerden de verschillende studies een positief effect. Het gemiddelde aantal nieuwe of in volume toenemende laesies op T2 gewogen MRI nam significant af in de IFNB-groep in vergelijking met placebo. Gadoliniumaankleurende laesies (teken van actieve ziekte) op de T1 gewogen opnames nam eveneens significant af in de IFNB-groep in vergelijking met placebo. Vanwege de sterke ontwikkeling van de MRI-technieken en verschil in presentatie van de MRI-resultaten bij de diverse studies kon er door de auteurs van de Cochrane-review geen kwantitatieve analyse van de MRI-data gedaan worden.

Bijwerkingen

Milde tot matig ernstige bijwerkingen in de vorm van griepachtige verschijnselen, lokale roodheid op de plaats van de injecties (subcutaan) zijn beschreven, evenals effecten op het aantal witte bloedcellen en de leverenzymen. Daarom moeten het bloedbeeld en de leverfuncties periodiek worden gecontroleerd. De impact van de bijwerkingen op kwaliteit van leven werd in geen van de genoemde publicaties beschreven.

Effectiviteit bij PPMS

Het effect van IFNB bij mensen met primair progressieve MS (PPMS) werd samengevat in een Cochrane-review uit 2009 (Rojas 2009). Er werden 2 RCT's gevonden. In de ene trial ($n = 50$) met een studieperiode van 24 maanden werden 3 interventiegroepen opgenomen: IFNB-1a 30 µg, 60 µg en placebo (1x/week intramusculair). In de andere trial ($n = 73$) werden de deelnemers gerandomiseerd naar 8 MIU IFNB-1b of placebo, om de dag subcutaan gedurende 2 jaar (Montalban 2004). Deze studie had een gemengde studiepopulatie: 49 mensen met PPMS en 24 met "transitionele" MS. De laatste groep was gelijk verdeeld over de studiegroepen. Niet alle analyses werden apart voor de patiëntengroepen uitgevoerd. Voor de primaire uitkomstmaat, de proportie patiënten met progressie van de ziekte, werd geen significant verschil gevonden: RR 0,89 (95% BI 0,55-1,43; $p = 0,32$). Er werd

geen significant effect gevonden van IFNB op het aantal actieve laesies en het aantal mensen met actieve laesies op de MRI-scan na 1 jaar, maar wel na 2 jaar. Deze gegevens waren echter alleen gebaseerd op de uitkomsten in de trial van Montalban. Er was geen verschil in ernstige bijwerkingen tussen de IFNB-groep en de placebogroep. Wel kwamen in de IFNB-groep significant vaker griepachtige verschijnselen, lokale roodheid op de plaats van de injecties en leukopenie voor.

Effectiviteit bij CIS

De immunomodulerende behandeling van RRMS met IFNB is matig effectief. Daarom is onderzoek verricht naar de vraag of vroege behandeling bij het optreden van de eerste symptomen, die suggestief zijn voor een demyeliniserende aandoening (Clinically Isolated syndrome, CIS), effectief is. Er werd onderzocht of de conversie van CIS naar MS kan worden voorkomen of uitgesteld. De meta-analyse van 3 trials met 639 met IFNB behandelde en 521 placebopatiënten toonde aan dat de groep CIS-patiënten die een tweede manifestatie/schub van MS had na een jaar significant lager was bij IFNB-behandeling (OR: 0,53; 95% CI 0,40-0,71; $p < 0,0001$). Dit was ook het geval na twee jaar (OR: 0,52; 95% CI 0,38-0,70; $p < 0,0001$) (Clerico 2009).

Glatirameeracetaat

Een systematische review uit 2004 (Munari 2004) bevat 3 RCT's waarin glatirameeracetaat (GA) werd vergeleken met placebo bij RRMS-patiënten en 1 RCT bij chronisch progressieve MS (CPMS). Twee studies (Bornstein 1987, Johnson 1995) includeerden respectievelijk 50 en 251 patiënten die in de afgelopen 2 jaar ten minste 2 relapsen hadden gehad en de andere studie (Comi 2001) includeerde 239 patiënten met 1 relaps in de voorafgaande 2 jaar én aankleuring op een MRI-scan van de hersenen bij aanvang van de studie. De duur van de follow-up varieerde van 9 tot 35 maanden. Het totaal aantal patiënten in de vier studies bedroeg 646.

In de grootste studie met de langste follow-up (Johnson 1995) werd het effect op exacerbaties uitgedrukt als verandering in het gemiddeld aantal relapsen, hetgeen potentiële overschatting van het effect is. In de review (Munari 2004) werd als primaire uitkomstmaat ten aanzien van relapsen gekozen voor de proportie patiënten die minimaal 1 relaps hadden tijdens de duur van de follow-up. Daarnaast is de relapsvrije overleving bepaald en het gemiddeld aantal relapses. Voor de primaire uitkomstmaat werd na 1 jaar een significant effect gevonden (RR 0,77; 95% BI: 0,61-0,99). Het effect na 2 jaar was niet significant (RR 0,87; 95% BI: 0,74-1,02; gebaseerd op 2 studies). Het effect op het gemiddeld aantal relapsen na 1 én 2 jaar was wel significant in het voordeel van GA. Van de systematic review van Munari werd in 2010 een update gepubliceerd (La Mantia 2010). Hierin werden 6 RCT's geïncludeerd die betrekking hadden op progressieve MS of RRMS. In RRMS werd een daling van de gemiddelde EDSS-score gezien na 1 en na 2 jaar zonder significant effect op blijvende ziekteprogressie. Het aantal hospitalisaties was lager. Bij

PPMS werden geen significante verschillen gevonden.

Een separaat gepubliceerde meta-analyse van de 3 RCT's (Martinelli Boneschi 2003), waarin gebruik gemaakt wordt van de individuele patiëntengegevens, laat ook een significant effect zien op de relapsfrequentie, maar geeft geen analyse van de proportie patiënten zonder relapsen na 1 of 2 jaar. Er was geen reductie in het optreden van progressie, gemeten met behulp van de EDSS, gedurende de eerste twee jaar van het gebruik (RR 0,69; 95% BI: 0,33-1,46). Een effect op langere termijn kon niet bepaald worden omdat de duur van de studies daarvoor niet toereikend was.

Een RCT is verricht naar de behandeling van CIS met GA. 243 patiënten werden behandeld met 20 mg GA per dag; 238 patiënten kregen placebobehandeling. Het primaire eindpunt was het optreden van een tweede klinische demyeliniserende gebeurtenis. GA vertraagde het risico op een tweede relaps van MS met 45% in vergelijking met placebo (OR 0,55; 95% CI 0,40-0,77; $p = 0,0005$). Van de placebopatiënten vertraagde het risico op een tweede relaps van MS met 25% naar 336 dagen; bij de GA-patiënten duurde dit 722 dagen (Comi 2009).

Bijwerkingen

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

Vergelijkende studies tussen interferonen en glatirameeracetaat en tussen interferonen onderling

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

Een andere trial (O'Connor 2009) vergeleek in een gerandomiseerde prospectieve multicenter trial 2444 mensen met RRMS de effectiviteit op relapsrisico, EDSS-progressie en MRI-evaluatie van 1 en 2 doses IFNB-1b (250 µg versus 500 µg) om de dag versus elke dag 20 mg GA, subcutaan gegeven. Geen significante verschillen (metingen elk kwartaal gedurende 2 en 3,5 jaar) werden gevonden en de bijwerkingen waren verschillend, maar niet ernstiger voor de ene of de andere interventie. De effectiviteit van IFNB-1b is hetzelfde als van GA (O'Connor 2009).

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

verschillen gevonden. De studieresultaten zijn bekritiseerd vanwege de relatief geringe ziekteactiviteit bij de geïnccludeerde patiënten en daarmee een gebrek aan power. De conclusie van het ontbreken van een verschil kan onterecht zijn op basis van een mogelijke type 2 fout. Er zijn vergelijkende studies tussen IFNB subcutaan en IFNB-1a intramusculair die een trend laten zien dat hooggedoseerde en frequent toegediende IFNB effectiever is, echter gezien methodologische beperkingen is er al met al geen overtuigend wetenschappelijk bewijs dat frequent en hooggedoseerd toedienen van IFNB betere effecten geeft dan laaggedoseerd of laagfrequente toediening van IFNB (Freedman 2009) en/of de toediening van GA.

Natalizumab

Effectiviteit

Het effect van natalizumab is bestudeerd bij twee grote, gerandomiseerde gecontroleerde studies, de AFFIRM- en SENTINEL-studie (Polman 2006, Rudick 2006). Een internationale multicentertrial met 99 deelnemende centra includeerde 942 RRMS-patiënten met een gemiddelde EDSS van 2,3 (Polman 2006). In de 116 weken durende trial werd natalizumab in een dosering van 300 mg 1x/4 weken intraveneus toegediend vergeleken met placebo (ratio 2:1). De primaire uitkomsten waren relaps rate na 1 jaar en de cumulatieve kans op progressie van de ziekte op basis van de EDSS-score 2 jaar na aanvang van de therapie. Progressie werd gedefinieerd als een toename van 1 of meer bij een EDSS-score van 1 of meer of een toename van 1,5 of meer bij EDSS van 0 bij aanvang van de studie. Secundaire uitkomstmaten waren MRI-data, die indicatief zijn voor actieve ziekte of progressie van de ziekte bij 1 en 2 jaar.

De gemiddelde leeftijd bedroeg 36 jaar met een gemiddelde ziekteduur van 5 jaar. Gemiddeld waren er 1,52 relapsen per jaar voor aanvang van de studie. Na 2 jaar was er progressie van de ziekte opgetreden bij 17% van de met natalizumab behandelde groep in vergelijking met 29% bij de placebobehandelde groep ($p < 0,001$). De relatieve risicoreductie bedroeg dus 42%. Ook het effect op de relaps rate was significant. De gemiddelde jaarlijkse relaps rate was gedaald van 1,52 naar 0,26 relapsen na 1 jaar in de natalizumab-groep in vergelijking met 1,5 naar 0,81 na 1 jaar in de placebobehandelde groep, een relatieve risicoreductie van 68%. Dit effect bleef ook het tweede jaar bestaan. Ten aanzien van de secundaire uitkomstmaten bleek het volgende. Het gemiddelde aantal nieuwe of in volume toenemende laesies op T2 gewogen MRI nam met 83% af in de natalizumab-groep in vergelijking met placebo ($p < 0,001$). Gadoliniumaankleurende laesies (teken van actieve ziekte) op de T1 gewogen opnames nam met 92% af in de natalizumabgroep in vergelijking met placebo ($p < 0,001$).

De SENTINEL-studie was de tweede studie waarbij het effect van natalizumab werd beoordeeld. In deze studie werd naar een combinatiebehandeling gekeken. In een multicenterstudie werden 1171 patiënten met RR-MS geïnccludeerd met als behandeling

placebo-IFNB-1a of natalizumab-IFNB-1a eenmaal per week intramusculair. De primaire en secundaire uitkomstmaten waren dezelfde als bij de AFFIRM-studie. De combinatiebehandeling met IFNB-1a natalizumab was duidelijk beter dan alleen IFNB-1a. Het risico op ziekteprogressie was 24% lager bij de combinatietherapie in vergelijking met de IFNB-1a behandeling alleen ($p = 0,02$) en de jaarlijkse relaps rate was gereduceerd met 54% na 1 jaar, hetgeen het tweede jaar aanhield ($p < 0,001$). Vergelijkbare bevindingen ten aanzien van MRI zoals beschreven bij de AFFIRM-studie werden bij de SENTINEL-studie gevonden.

In een post-hocanalyse (Havrdova 2009) werd gevonden dat ook voor de combinatie van klinische en radiologische maten voor ziekteactiviteit een significante reductie werd gevonden bij gebruik van natalizumab ten opzichte van placebo. Dit effect persisteerde in een subgroepanalyse waarbij werd onderverdeeld naar veel of weinig ziekteactiviteit bij het begin van de studie.

Bijwerkingen

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

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

De voornaamste ernstige bijwerking van natalizumab is progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) (Clifford 2010, Vermersch 2011). PML is een ernstige demyeliniserende ziekte van het centrale zenuwstelsel en wordt veroorzaakt door reactivatie van het JC-virus, een polyomavirus. Presenterende verschijnselen zijn heel divers; meest voorkomend zijn toenemende cognitieve stoornissen, toegenomen zwakte van de ledematen, spraak- en visuele stoornissen, toenemende coördinatiestoornissen en epileptische aanvallen.

In maart 2012 is wereldwijd van 212 MS-patiënten die natalizumab gebruiken de diagnose PML bevestigd. Het risico op PML onder alle gebruikers wordt nu geschat op 1,6 per 1000 patiënten. Het geschatte risico neemt toe tot 7,80 per 1000 (95% CI 5,20-11,30) bij anti-JC-viruspositieve patiënten (zie pagina 48, punt 3), na 2 jaar gebruik van natalizumab voorafgegaan door immunosuppressiva (Kappos 2011).

Intraveneus immunoglobuline

In een Cochrane-studie (Gray 2003) werden 6 onderzoeken besproken, vier met RRMS-patiënten ($n = 367$) en twee met secundair progressieve gevallen ($n = 515$), waarvan er een ook primair progressieve patiënten bevatte ($n = 34$). De Cochrane-studie uitkomstmaten waren gericht op ziekteprogressie, relapsfrequentie, het aantal patiënten dat vrij was gebleven van relapsen aan het einde van de behandelperiode, aanhoudende progressie, tijd tot de eerste relaps, aantal nieuwe of groter wordende T2-laesies bij MRI-onderzoek, aantal met gadolinium aankleurende laesies, totaal aantal laesies, aantal behandelde relapsen en bijwerkingen. Uit de analyse van de gegevens bleek dat er bewijs was om het toepassen van IVIg als preventieve behandeling voor relapsen bij RRMS te overwegen omdat er reductie in het aantal relapsen, een toename van de tijd tot de eerste relaps en een hoger percentage relapsvrije patiënten ten opzichte van de controlegroepen geconstateerd werd. Er was geen bewijs voor vertraging van de progressie bij secundair progressieve MS. De MRI-data toonden bij deze groep geen verandering aan in het aantal nieuwe of in volume toenemende laesies bij T2 gewogen opnames of in het aantal aankleurende laesies na gadolinium bij T1 gewogen opnames.

In de geïncludeerde studies werd de behandeling door beide groepen goed verdragen, lichte bijwerkingen (hoofdpijn, misselijkheid, koorts, koude rillingen, duizeligheid, exantheem en vermoeidheid) kwamen voor in 71% (placebo 57%). Bij 4% van de behandelde patiënten waren er infuusgerelateerde bijwerkingen. In een studie ontwikkelden 6 deelnemers in de behandelde groep een diep veneuze trombose. Vier van hen, waarvan er twee bekend waren met een stollingsstoornis, ontwikkelden daarbij een longembolie.

Corticosteroïden

Effect op relapsen en progressie

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

Effect op herstel van relaps

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

Orale versus intraveneuze behandeling

De indirecte vergelijkingen in deze studie (Filippini 2009) gaven aan dat methylprednison (MP) effectiever is dan ACTH en dat intraveneuze toediening van MP effectiever is en met minder bijwerkingen gepaard gaat dan orale toediening van MP. Een kuur met intraveneus MP (5 dagen 500 mg-1000 mg per dag intraveneus) had evenveel effect als een kuur intraveneus van 1 g gedurende 3 dagen met een uitsluipschema van 12 dagen of een lange kuur oraal toegediende MP (1 g gedurende 3 dagen gevolgd door uitsluipschema van 10 dagen). Orale behandeling ging frequent gepaard met gastro-intestinale en psychische bijwerkingen en wordt niet aanbevolen.

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

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

3.3 Immunosuppressieve therapie

Mitoxantrone

Een systematische review (Martinelli 2005) bevat 4 RCT's waarin mitoxantrone vergeleken werd met placebo bij mensen met diverse vormen van MS. In totaal werden in deze studies 270 patiënten geïncludeerd; 139 werden behandeld met mitoxantrone en 131 met

placebo; 194 van de patiënten kwamen uit de studie van Hartung (Hartung 2002). De heterogeniteit tussen de studies is echter groot en heeft betrekking op de karakteristieken van de patiënten, type MS, de duur en dosering van de mitoxantrone en de primaire en secundaire uitkomstmaten. Gegevens over de uitkomstmaten van de review komen in veel gevallen uit slechts 1 of 2 studies.

Er werden statistisch significante effecten gevonden op ziekteprogressie, gemeten met de EDSS en de reductie in de frequentie van relapsen. Deze effecten zijn gemeten na maximaal 2 jaar. Binnen de studies worden weinig ernstige bijwerkingen beschreven: amenorroe, misselijkheid en braken, haaruitval, leukopenie en stijging van de leverenzymen. Het is bekend dat er op de langere termijn ernstige cardiale en hematologische bijwerkingen (kans op leukemie op langere termijn nu 1:100) kunnen optreden, zoals aangegeven door de FDA [<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126445.htm>]. Martinelli et al. (2005) adviseren, gezien het partiële effect van mitoxantrone, de toenemende rapportages in de literatuur over cardiotoxiciteit en leukemie, om deze behandeling alleen toe te passen bij patiënten met zeer duidelijke progressie bij de RR- en de SP-vorm. Verder dienen deze patiënten na behandeling ten minste 5 jaar nauwkeurig vervolgd te worden met aandacht voor de genoemde potentiële bijwerkingen.

Azathioprine

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

In vergelijking met placebo werden meer gastro-intestinale bijwerkingen, beenmergdepressie en levertoxiciteit geconstateerd. Deze bijwerkingen waren onder controle te houden door aanpassing van de dosis. Gegevens uit de trials, case-control studies en cohort studies toonden geen toename van het risico op maligniteiten. Een mogelijk lange-termijnsrisico op maligniteiten zou gerelateerd kunnen zijn aan gebruik gedurende meer dan tien jaar en een cumulatieve dosis hoger dan 600 g. In deze Cochrane-studie werd geconcludeerd dat azathioprine een geschikte onderhoudsbehandeling is voor MS-patiënten die frequent een relaps hebben. Wel wordt opgemerkt dat het relatief oude studies betreft die in vergelijking tot middelen met een officiële registratie een minder uitgebreide kwaliteitstoets hebben ondergaan.

Methotrexaat

Er is één systematisch overzichtsartikel over het orale gebruik van methotrexaat bij MS (Gray 2006). Van de mogelijk relevante studies leken er 2 adequaat te zijn. Echter, bij nadere beschouwing resteerde slechts één geschikte RCT. In dit onderzoek werden 31 patiënten (7 PPMS, 24 SPMS) behandeld met 7,5 mg methotrexaat 1x per week gedurende 24 maanden; 29 patiënten (11 PPMS, 18 SPMS) kregen placebomedicatie. Er werden geen RRMS-patiënten geïnccludeerd. De totale studieduur was 36 maanden. De primaire uitkomstmaten waren ziekteprogressie en aantal relapsvrije patiënten. Beide parameters toonden geen significant verschil tussen de behandelde en de placebogroep. De auteurs concludeerden dat er onvoldoende bewijs is voor het gebruik van oraal methotrexaat bij RRMS of progressieve MS.

Cyclofosfamide

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

Uit de literatuur kon vraag 1 worden beantwoord. Er waren 4 adequate RCT's beschikbaar waarin intensieve CFX-behandeling gedurende enige dagen, alleen of CFX in combinatie met prednison of ACTH, werd vergeleken met placebo of geen behandeling. De behandeling had geen significant effect op het aantal mensen dat verbeterde of stabiel bleef na 12, 18 of 24 maanden. Ziekteprogressie werd gedefinieerd als verslechtering van 0,5 of 1 punt op de EDSS. Het gemiddelde van de invaliditeit bij 12 of 18 maanden en de baseline bleek bij de CFX-groepen significant beter te zijn dan voor de behandeling. Echter, bij 24 maanden was er geen verschil aantoonbaar. De auteurs concludeerden dat er geen indicatie is voor het toepassen van intensieve CFX-therapie bij de behandeling van progressieve MS.

Conclusies

Niveau 1 Het is waarschijnlijk dat Interferon-bèta (IFNB) een positief effect heeft op de frequentie en de ernst van relapsen en ziekteprogressie 1 en 2 jaar na aanvang van de therapie bij mensen met relapsing-remitting MS. Het effect op langere termijn is onbekend.

A1 Rice 2001

Niveau 1 Het is waarschijnlijk dat de behandeling met Interferon-bèta (IFNB) bij mensen met relapsing-remitting MS tot milde tot matige bijwerkingen kan leiden, waaronder griepachtige verschijnselen, lokale roodheid op de injectieplaats, leukopenie en verhoging van de leverenzymen.

A1 *Rice 2001*

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat IFNB geen effect heeft op het voorkomen van progressie van de ziekte bij mensen met primair progressieve MS.

A2 *Rojas 2009*

Niveau 1 Het is waarschijnlijk dat behandeling met IFNB bij patiënten met een eerste manifestatie van RRMS resulteert in een significante reductie van het aantal patiënten met een tweede relaps zowel na 1 jaar als na 2 jaar.

A1 *Clerico 2009*

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat behandeling met glatirameeracetaat bij patiënten met een eerste manifestatie van RRMS resulteert in een significante reductie van het aantal patiënten met een tweede relaps zowel na 1 jaar als na 2 jaar.

A2 *Comi 2009*

Niveau 1 Het is waarschijnlijk dat behandeling met glatirameeracetaat bij patiënten met RRMS resulteert in een significante reductie van het aantal patiënten dat na 1 jaar minimaal 1 relaps heeft gehad en van het gemiddeld aantal relapses en gemiddelde EDSS-score na 2 jaar.

A1 *Munari 2004, La Mantia 2010*

Niveau 1 Het is waarschijnlijk dat glatirameeracetaat even effectief is als IFNB in het reduceren van het aantal relapses en actieve MRI-laesies gedurende twee jaar behandeling.

A2 *Mikol 2008, O'Connor 2009, Cadavid 2009*

Niveau 1 Het is waarschijnlijk dat intraveneus immunoglobuline een bescheiden reductie geeft van het aantal relapsen. Er is onvoldoende bewijs voor het remmen van klinische progressie en het aantal actieve MRI-laesies. Er was geen bewijs voor vertraging van de progressie bij SPMS.

A1 *Gray 2003*

Niveau 1 Het is waarschijnlijk dat natalizumab een significante reductie in het aantal relapsen, progressie van de ziekte en aantal laesies op de MRI geeft bij mensen met RRMS.

A2 *Polman 2006, Rudick 2006*

Niveau 1 Het is waarschijnlijk dat de meest voorkomende bijwerkingen bij het gebruik van natalizumab bij mensen met RRMS bestaan uit vermoeidheid en allergische reacties.

A2 Polman 2006, Rudick 2006

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat bij het gebruik van natalizumab bij mensen met RRMS de kans op progressieve multifocale leuko-encefalopathie 1,6:1000 is en toeneemt na het tweede jaar.

A2 Kappos 2011

Niveau 3 Momenteel is er geen bewijs dat langdurig gebruik van corticosteroïden de progressie van de ziekte remt. Bovendien is er geen effect van de toediening van corticosteroïden op de preventie van nieuwe relapsen.

B Ciccone 2009

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat mitoxantrone gedurende de eerste 2 jaar van behandeling een gunstig effect kan hebben op ziekteprogressie gemeten met de EDSS en op relapsfrequentie bij patiënten met zeer duidelijke progressie bij de RR- en de SP-vorm en dat hierbij risico bestaat op ernstige bijwerkingen op termijn (cardiotoxiciteit, leukemie).

A2 Martinelli 2005

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat azathioprine een reductie geeft van de relapsfrequentie en minder progressie in de eerste drie jaar van de behandeling voor patiënten met frequente relapsen. Het is waarschijnlijk dat het gebruik van azathioprine op lange termijn een toename van het risico op maligniteiten geeft.

A2 Casetta 2009

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat behandeling van een exacerbatie met methylprednisolon leidt tot een tijdelijke klinische verbetering. Er zijn aanwijzingen dat orale behandeling met methylprednisolon frequent gepaard gaat met gastro-intestinale en psychische bijwerkingen.

A2 Burton 2009

Niveau 2 Er bestaat onvoldoende bewijs voor het gebruik van oraal methotrexaat bij RR of progressieve MS.

A2 Gray 2006

Niveau 1 Er is geen indicatie voor het toepassen van cyclofosfamidetherapie bij de behandeling van progressieve MS.

A1 *La Mantia 2007*

Niveau 2 Er is onvoldoende bewijs voor het toepassen van combinaties van ziektemodulerende therapieën.

A2 *Conway 2010*

Overwegingen

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

1. Besluit om te starten met behandeling

Er is voldoende niveau 1-bewijs (zie boven) dat direct starten met IFNB of glatirameeracetaat bij het optreden van een eerste klinische manifestatie verdacht voor de ontwikkeling van RRMS leidt tot lagere relapsfrequentie en minder ziekteprogressie, gemeten met de EDSS ten opzichte van uitgestelde behandeling. Desondanks blijkt de beslissing in de praktijk af te hangen van subjectieve factoren bij de arts en bij de patiënt. De ernst van de ziekteverschijnselen, polysymptomatische presentatie, de vrees van patiënt of arts voor het optreden van een recidief, afwijkingen op MRI, zoals hoge "lesion load" en aankleurende laesies, doen eerder besluiten tot behandeling. Angst voor de bijwerkingen en toedieningswijze, geringe klinische verschijnselen, onzekerheid over het effect op de progressie (Visser 2011) en beperkte afwijkingen bij MRI-onderzoek leiden eerder tot een afwachtend beleid.

2. Wat is het beleid bij onvoldoende behandelresultaat (suboptimale respons)?

Onder een optimale respons kan men verstaan het volledig uitblijven van zowel relapsen als van progressie van de klinische verschijnselen. Uit de fase 3-studies van IFNB en glatirameeracetaat blijkt dat ongeveer twee derde van de patiënten een suboptimale respons heeft, gekenmerkt door het optreden van één of meerdere relapsen in de twee jaar na het begin van de behandeling. Er zijn echter geen RCT's die aangeven welk beleid er in deze gevallen moet worden gevolgd, zodat in deze richtlijn de expert opinion afkomstig uit de literatuur en van de commissieleden wordt gegeven. De verdenking op een suboptimale respons moet gebaseerd worden op het nauwkeurig monitoren van de patiënt wat betreft relapsfrequentie, mate van herstel van relapsen, ziekteprogressie en MRI-onderzoek, waarbij gelet moet worden op het optreden van nieuwe

laesies en toename van aankeurende laesies. Indien er inderdaad sprake is van een suboptimale respons is het aan te raden eerst de therapietrouw en de factoren die hierop van invloed zijn, onder andere bijwerkingen, cognitieve stoornissen, depressie of irreële verwachtingen van de therapie te beoordelen. Vervolgens kan de eerstelijns-medicatie worden gewijzigd in een ander type eerstelijnsmiddel waarbij IFNB wordt omgezet in glatirameeracetaat, waarbij de eventuele aanwezigheid van neutraliserende antistoffen tegen IFNB een rol kan spelen, of glatirameeracetaat in IFNB. Een andere werkwijze is het overgaan naar een tweedelijnsmiddel met name natalizumab of mitoxantrone en sinds kort ook fingolimod wanneer sprake is van actieve RRMS die onvoldoende heeft gereageerd op eerstelijns therapie: ten minste 1 klinische exacerbatie in het afgelopen jaar én ten minste 1 aankeurende laesie of een toename in T2-laesies (bij in totaal meer dan 9 T2-laesies) op een recente MRI-scan van de hersenen (Killestein 2009). Voor de interpretatie van het MRI-onderzoek is het van belang om het klinische oordeel van de neuroloog een belangrijke plaats te geven.

3. Monitoring en risicostratificatie bij natalizumabgebruik

Het gebruik van natalizumab is in verband gebracht met een verhoogd risico op PML, wat fataal kan zijn of kan resulteren in ernstige invaliditeit. Er zijn aanwijzingen dat PML bijna niet optreedt bij patiënten bij wie JCV-serologie in het bloed negatief is. De JCV-serologie is negatief bij ongeveer de helft van de patiënten. De kans op seroconversie van JCV-negatieve patiënten wordt geschat op niet meer dan 1 tot 2 procent per jaar.

Het risico van PML neemt bij JCV-positieven toe met de behandelduur, met name bij behandeling langer dan 2 jaar. Er is op dit moment slechts beperkte ervaring met patiënten die meer dan 3 jaar met natalizumab zijn behandeld; daarom kan het risico van PML bij deze patiënten momenteel niet nauwkeurig worden berekend. Het risico van PML neemt ook toe bij patiënten die voorafgaand aan toediening van natalizumab met een immunosuppressivum zijn behandeld. Dit grotere risico lijkt onafhankelijk te zijn van de duur van de behandeling met natalizumab.

Vanwege dit verhoogde risico op het ontwikkelen van PML moeten de voordelen en risico's van behandeling met natalizumab per patiënt door de behandelend specialist en de patiënt opnieuw worden overwogen. De patiënt moet na 2 jaar opnieuw worden geïnformeerd over de risico's van natalizumab, met name over het verhoogde risico van PML, en moet – met name bij JCV-seropositiviteit – samen met zijn of haar verzorgers worden geïnstrueerd over de vroege klachten en verschijnselen van PML.

Voorafgaand aan behandeling met natalizumab moet als referentie een recente MRI (doorgaans niet ouder dan 3 maanden) beschikbaar zijn. De MRI moet jaarlijks worden herhaald om deze referentie actueel te houden. Patiënten moeten gedurende de gehele behandeling regelmatig worden gecontroleerd op nieuwe of verergerde neurologische symptomen of aanwijzingen die op PML kunnen duiden. Wanneer PML

wordt vermoed, moet de verdere toediening worden opgeschort totdat PML is uitgesloten.

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

De arts moet met name alert zijn op dié symptomen die op PML duiden die de patiënt zelf mogelijk niet opmerkt (bijvoorbeeld cognitieve of psychiatrische symptomen). Aan patiënten moet ook worden geadviseerd hun partner of verzorgers te informeren over hun behandeling, omdat zij symptomen kunnen opmerken waar de patiënt zich niet van bewust is. De meest actuele versie ten aanzien van de indicatie voor natalizumab, interacties en vaststellen en behandelen van eventuele bijwerkingen is te vinden op de website van de EMA: www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR-Product_Information/human/ooo603/WC500044686.pdf.

4. Neutraliserende antistoffen tegen IFNB

Zoals vrijwel elk parenteraal toegediend eiwitproduct, kan IFNB neutraliserende antistoffen (NAb) induceren. Antistoftiters verschijnen niet voor zes maanden en meestal tussen 12 en 24 maanden van IFNB-gebruik. Afhankelijk van het IFNB-product en de gebruikte meetmethode komt NAb-positiviteit voor bij globaal 5 tot 25% van de IFNB-gebruikers. De aanwezigheid van persisterende NAb heeft een nadelige invloed op de effectiviteit. Recent is na aanvankelijk uiteenlopende Europese (Sörensen 2005) en Noord-Amerikaanse (Goodin 2007) richtlijnen consensus bereikt tussen Europese en Amerikaanse neurologen en experts op het gebied van immunogeneciteit (Polman 2010). Bij blijvende hoge Nab-titers (na 3 maanden herhaald, aangezien ze in sommige gevallen spontaan kunnen dalen) of afwezigheid van MxA-bioactiviteit dient, ongeacht het klinisch beloop, een switch naar non-IFNB-therapie te worden overwogen. Bij persisterende antistoffen en een gunstig klinisch beloop is er waarschijnlijk weinig of geen ziekteactiviteit en kan worden overwogen om de interferon-behandeling te staken. Aanbevolen wordt Nab-testen standaard na 1 en 2 jaar na het starten van de therapie te verrichten, behalve bij de patiënten met significante klinische en/of radiologische ziekteactiviteit; daar dient een switch te worden overwogen, ongeacht de resultaten van NAb-bioactiviteitstesten (Polman 2010).

5. Combinatietherapie

Omdat de huidige immunomodulerende en immunosuppressieve therapieën slechts matig effectief zijn en een deel van de patiënten niet reageert op deze behandelingen, wordt er gezocht naar combinaties van bestaande therapieën. Hierbij bestaan de volgende mogelijkheden:

1. het gelijktijdig toedienen van meerdere effectieve middelen;
2. het later toevoegen van een tweede middel als een eerste middel onvoldoende effect heeft (add-ontherapie);
3. als start van de behandeling tijdelijk toedienen van een middel (inductie) tegelijkertijd met of gevolgd door continue behandeling met een tweede middel.

In een recent overzichtartikel is dit onderwerp uitgewerkt (Conway 2010). De studies waarin combinaties van IFNB-1a met methylprednisolon, methotrexaat en azathioprine werden getest waren negatief. Combinatiestudies van natalizumab en glatirameeracetaat of IFNB-1a beantwoorden niet aan de vraag of de combinatietherapie effectiever is dan monotherapie met natalizumab alleen. Combinatie van IFNB-1a met oraal methylprednisolon gaf reductie van relapsen (Sorensen 2005). Door de grote verschillen in de baseline karakteristieken van de patiëntengroepen moet dit resultaat terughoudend beoordeeld worden.

De combinatie van IFNB met cyclofosfamide is alleen in pilotstudies onderzocht.

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

6. Het gebruik van azathioprine

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

Hoewel er geen vergelijkende studie bestaat tussen azathioprine en IFNB of glatirameeracetaat heeft volgens de commissie azathioprine op grond van het bijwerkingenprofiel niet de voorkeur bij de behandeling van RRMS.

7. Wanneer kan immunomodulerende of immunosuppressieve behandeling gestaakt worden?

Het tijdstip en de indicatie van het staken van immunomodulerende of immunosuppressieve behandeling is niet systematisch onderzocht en er is nauwelijks literatuur over dit onderwerp. De commissieleden zijn van oordeel dat het staken van de medicatie

met de patiënt besproken kan worden in de volgende situaties: persisterende ernstige bijwerkingen, het uitblijven van relapsen van ten minste drie jaar bij patiënten die in de secundair progressieve fase zijn.

Omdat er onvoldoende kennis is over de langetermijneffecten van langdurig gebruik van immunomodulerende middelen bij MS, met name op het optreden van functiebeperkingen, is het zeker van belang om na verloop van tijd en bij MS in een vergevorderd stadium, de noodzaak van voortzetting te evalueren.

8. Algemene overwegingen over toekomstige ontwikkelingen

Bij het uitkomen van deze richtlijn is het orale middel fingolimod beschikbaar voor patiënten met RRMS, die onvoldoende hebben gereageerd op IFNB of GA, dat wil zeggen ten minste 1 klinische exacerbatie in het afgelopen jaar hebben gehad én met ten minste 1 aankleurende laesie of een toename in T2-laesies (bij in totaal meer dan 9 T2-laesies) op een recente MRI-scan van de hersenen. Ook ernstige bijwerkingen, contra-indicaties voor IFN of GA of ernstige prikangst kunnen een reden zijn om over te gaan op andere medicatie.

Gezien de mogelijkheid om fingolimod voor te schrijven en er aan het voorschrijven belangrijke veiligheidsaspecten aan verbonden zijn, zal ingegaan worden op de monitoring van deze medicatie.

Het effect van dagelijkse inname van fingolimodcapsules (Kappos 2010) werd in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie met 1272 RRMS-patiënten over 2 jaar vergeleken met placebo. De relatieve risicoreductie op relapsen per jaar was 54% bij 0,5 mg en 60% bij 1,25 mg fingolimod. Er werd ook een reductie in disabilityprogressie en een gunstig effect op MRI aangetoond. De veiligheid en verdraagzaamheid lijken op de korte termijn acceptabel, vooral voor de lage dosering. In een tweede effectiviteitsstudie met fingolimod (Cohen 2010) is het middel vergeleken met IFNB-1a en bleek het superieur effectief. De uiteindelijke plaatsbepaling ten opzichte van de overige geregistreerde middelen zal nog moeten plaatsvinden. Naast een duidelijk gunstig effect op het beloop van multiple sclerose heeft het middel ook enkele potentieel nadelige effecten waar men in de dagelijkse praktijk rekening mee moet houden. Zo dient er aandacht te zijn voor het optreden van bradycardiën en AV-geleidingsstoornissen, maculaoedeem, gestoorde leverfuncties, hypertensie en een verminderde longfunctie. Trials tonen een gemiddelde daling van de hartslag met 8 slagen per minuut waarbij het maximale effect 4-5 uur na inname van de eerste gift is. Slechts 0,5% van de patiënten krijgt bij deze tijdelijke bradycardie ook klachten bestaand uit een licht gevoel in het hoofd, een beklemmend gevoel op de borst en/of hartkloppingen. Tijdens klinische studies werd bij ecg-controle 6 uur na inname van de eerste gift bij 5% van de patiënten een AV-geleidingsvertraging gezien. Over het algemeen betrof dit een eerstegraads AV-block. Zeer incidenteel werd een tweedegraads AV-block gezien. Na een maand had 2% van de patiënten nog een eerstegraads AV-block. Een tweedegraads AV-block werd

bij controle na een maand niet meer gezien. Alle patiënten bij wie een AV-geleidingsstoornis optrad, waren asymptomatisch. Recent heeft de EMA (de Europese geneesmiddelenagentschap) naar aanleiding van (1) een patiënt die overleden is 23 uur na inname van de eerste dosis fingolimod waarbij er onduidelijkheid bestaat omtrent de exacte doodsoorzaak en (2) enkele patiënten die tijdens behandeling met fingolimod (dus niet na de eerste gift) overleden zijn, waarbij een verband met het gebruik van fingolimod vooralsnog niet uitgesloten kan worden, geadviseerd om gedurende de eerste zes uur na inname van de eerste gift het hartritme continu te monitoren.

In klinisch onderzoek werd bij iets minder dan 0,5% van de patiënten maculaoedeem met of zonder visuele symptomen gezien, overwegend in de eerste drie tot vier maanden van de behandeling. De incidentie van maculaoedeem is sterk verhoogd bij patiënten met MS met een voorgeschiedenis van uveïtis (17% vs. 0,6%). Daarnaast bestaat er mogelijk een vergrote kans bij patiënten met MS en diabetes mellitus, alhoewel deze groep niet onderzocht is in studieverband. Vanwege het risico op maculaoedeem dienen alle patiënten drie tot vier maanden na het starten met fingolimod door de oogarts onderzocht te worden. Patiënten met een verhoogd risico op maculaoedeem dienen voorafgaand aan de start met fingolimod en nadien periodiek oogheelkundig nagekeken te worden. Bij de ontwikkeling van maculaoedeem dient de behandeling gestaakt te worden.

Fingolimod vermindert het absolute aantal lymfocyten. Vanwege dit werkingsmechanisme gelden er duidelijke aanbevelingen. Ten eerste mag het middel niet gegeven worden aan patiënten die immuungecompromitteerd zijn. Hierbij dient onder andere een recent volledig bloedbeeld beschikbaar te zijn inclusief leukocyten differentiatie. Het absoluut aantal lymfocyten dient $> 0,2 \text{ } 10^9/\text{l}$ te bedragen. Met name het absoluut aantal lymfocyten dient periodiek gecontroleerd te worden. Indien het absoluut aantal onder de $0,2 \text{ } 10^9/\text{l}$ komt, dient een nieuwe bepaling binnen twee weken plaats te vinden. Indien ook deze een absoluut aantal lymfocyten onder de $0,2 \text{ } 10^9/\text{l}$ toont, moet de behandeling met fingolimod tijdelijk gestaakt worden. Herstart van de medicatie is pas weer mogelijk na herstel van het lymfocytenaantal. Daarnaast dient voorafgaand aan de start van de behandeling gekeken te worden of er een goede antistof titer is tegen varicella zoster. Indien dit niet het geval is, wordt vaccinatie tegen varicella zoster ten zeerste aangeraden, waarbij de start van de behandeling een maand uitgesteld dient te worden. Tevens dient het starten met fingolimod minimaal een week uitgesteld te worden indien er sprake is van een actieve herpesinfectie (inclusief koortslip). Aangaande herpesinfecties tijdens de behandeling met fingolimod kan verder gesteld worden dat deze te allen tijde behandeld dienen te worden met aciclovir (oraal of intraveneus, afhankelijk van de ernst). Tot slot is het van belang om alert te blijven op (opportunistische) infecties. Indien er sprake is van een ernstig verlopende infectie wordt geadviseerd de behandeling met fingolimod tijdelijk te staken.

Gezien de theoretische kans op het ontwikkelen van huidmaligniteiten (tot nu toe geen verhoogde incidentie gevonden) wordt geadviseerd om voorafgaand aan de start van behandeling navraag te doen bij de patiënt of er in het verleden atypische huidafwijkingen verwijderd zijn en of er momenteel dergelijke afwijkingen aanwezig zijn. Op indicatie dient overgegaan te worden op inspectie van de huid en eventueel dermatologische consultatie. Tijdens klinische studies traden verhogingen op van driemaal de ULN (upper limit of normal) of groter van de levertransaminasen bij 8% van de patiënten behandeld met fingolimod. Na starten van de behandeling dient de leverfunctie daarom periodiek vervolgd te worden. Met name gedurende het eerste jaar van behandeling dient dit frequent te geschieden omdat het merendeel van de transaminaseverhogingen in studieverband binnen twaalf maanden na starten van de medicatie optrad. Indien de levertransaminasen boven vijfmaal de ULN stijgen, volgt hernieuwde controle binnen twee weken inclusief bilirubine en alkalisch fosfatase. De behandeling wordt gestaakt indien er dan wederom sprake is van een verhoging boven vijfmaal de ULN. Bij patiënten die symptomen ontwikkelen die kunnen duiden op een gestoorde leverfunctie, zoals onverklaarbare misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexie of geelzucht, dienen de leverfuncties direct bepaald te worden. De behandeling met fingolimod wordt vervolgens gestaakt indien het verrichte bloedonderzoek leverschade bevestigt (transaminasen boven vijfmaal de ULN en/of verhoogd bilirubine).

Daarnaast worden diverse andere orale middelen en monoklonale antilichamen in effectiviteitsstudies getest. Het is te verwachten dat binnen niet al te lange termijn een aantal van deze middelen gebruikt kunnen gaan worden bij de behandeling van RRMS.

9. Zwangerschap

De effectiviteit van intraveneus immunoglobuline is in enkele studies (Haas 2007, Achiron 2004) onderzocht na de zwangerschap bij vrouwen met RRMS. Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is de relapsfrequentie lager dan verwacht. Echter, in het eerste trimester na de zwangerschap is de relapsfrequentie hoger. Zwangerschap heeft geen ongunstig effect op het beloop van MS. Er zijn aanwijzingen dat IVIg-behandeling in het eerste trimester na de partus een gunstig effect heeft op het verminderen van het aantal relapsen bij RRMS (wel RCT's, maar relatief klein). In overleg met patiënte kan IVIg-behandeling overwogen worden in de eerste drie maanden na de partus.

Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt RRMS te behandelen met IFNB-1a of -1b of glatirameeracetaat, tenzij er bij klinische en radiologische follow-up geen ziekteactiviteit waarneembaar is. Aanbevolen wordt om in een gesprek met de patiënt met bewezen RRMS de voor- en nadelen goed te bespreken.
2. Overwogen kan worden CIS te behandelen met IFNB-1a of -1b of glatirameeracetaat indien sprake is van een klinisch relevante eerste exacerbatie en aanzienlijke radiologische activiteit (> 1 aankleurende laesie en/of > 9 T2-laesies op de eerste scan, of aankleuring/toename van T2 op een scan die tussen 3 en 6 maanden na CIS wordt herhaald).
3. Wanneer behandeling met IFNB-1a of -1b of glatirameeracetaat onvoldoende effect hebben (> 1 klinische relaps in het afgelopen jaar én ten minste 1 aankleurende laesie of een toename in T2-laesies (bij in totaal > 9 T2-laesies) op een recente scan van de hersenen), kan overwogen worden om over te gaan op andere medicatie voor RRMS, zoals natalizumab of fingolimod.
4. Ook ernstige bijwerkingen, contra-indicaties voor IFN of GA of ernstige prikangst kunnen een reden zijn om over te gaan op andere medicatie.
5. Indien op grond van de ernst van een relaps wordt besloten tot behandeling, wordt aanbevolen bij de behandeling van relapsen de voorkeur te geven aan intraveneuze behandeling met methylprednisolon in een dosering van 500 mg per dag gedurende 5 dagen of 1000 mg per dag gedurende 3-5 dagen.
6. Bij de behandeling van MS is er geen indicatie voor het gebruik van methotrexaat.
7. Gezien het bijwerkingenprofiel wordt het gebruik van azathioprine voor de behandeling van MS niet aanbevolen.
8. Bij de behandeling van MS is er geen indicatie voor het gebruik van cyclofosfamide.
9. Bij patiënten die worden behandeld met IFNB, wordt aanbevolen om na 1 en 2 jaar IFNB-gebruik een NAB- of MxA-bioactiviteitstest te verrichten. Echter, bij de patiënten met significante klinische en/of radiologische ziekteactiviteit dient, ongeacht de resultaten van Nab-bioactiviteitstesten, het staken van de IFNB en het beginnen met een ander medicament overwogen te worden.
10. Het staken van immunomodulerende of immunosuppressieve behandeling bij MS wordt aanbevolen als er sprake is van ernstige bijwerkingen en bij het uitblijven van relapsen gedurende drie jaar bij patiënten in de secundair progressieve fase. Hierbij moet rekening worden gehouden met de individuele omstandigheden, de wens van de patiënt en de ernst van de handicaps.
11. Aanbevolen wordt om de plaatsbepaling van nieuwe orale middelen en monoklonale antilichamen voor de behandeling van MS te volgen. De uiteindelijke toepasbaarheid zal vooral ook afhangen van de veiligheid op de lange termijn.

Literatuur

- Achiron A, Gabbay U, Gilad R, Hassin-Baer S, Barak Y, Gornish M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998;50(2):398-402.
- Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, Achiron R. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;Sep;251(9):1133-7.
- Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1987;317(7):408-14.
- Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Drexler E, Keilson M, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41(4):533-9.
- Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD006921.
- Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. 2009;Jun 9;72(23):1976-83.
- Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009 [4], CD003982.1469-93X.
- Ciccone A, Beretta S, Brusafferri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 [1].
- Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintore M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009 [2], CD005278.1469-93X
- Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;Apr;9(4):438-46.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. For the TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:402-15.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001;49(3):290-7.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. for the PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiplesclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503-11.
- Conway D, Cohen JA. Combination therapy in multiple sclerosis. *Lancet neurol* 2010;9:299-308.
- Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M for The French-Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;Dec;82(12):1344-50.

- Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349(9052):589-93.
- Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. PRIVIG Study Group; UBC MS/MRI Research Group. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008;71(4):265-71.
- Filippini G, Brusafferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (4):CD001331.
- Freedman SM. Dose response to interferon therapy in multiple sclerosis: an evaluation of the evidence. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(3):547-57.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg, et al. CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:416-26.
- Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;71(10):766-73.
- Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B, O'Connor PW, Oger JJ, Reder AT, Stevens JC. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68:977-84.
- Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003(4).
- Gray OM, McDonnell GV and Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006;12:507-10.
- Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007;Aug;13(7):900-8.
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8(3):254-60.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1995 Jul;45(7):1268-76.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401.
- Killestein J, van Oosten BW, Uitdehaag BMJ, Polman CH. Ziektemodulerende behandeling van multipale sclerose. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2009;110:274-9.
- La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for

- multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD002819.
- La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5):CD004678. Review. PubMed PMID:20464733.
- Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Multiple Sclerosis* 2003; 9(4):349-55.
- Martinelli BF, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005(4):CD002127.
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;Oct;7(10):903-14.
- Montalban X. Overview of European pilot study of interferon β -1b in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004;10:S62-4
- Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;(1):CD004678.
- O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009 Oct;8(10):889-97.
- Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010;9:740-50.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing/ remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.
- Rice GP, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(4):CD002002.
- Rojas JJ, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(1):CD006643.
- Rudick RA, Polman CH. Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2009;8:545-59.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;Mar 2;354(9):911-23.
- Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, et al. EFNS Task Force on Anti-IFN-beta Antibodies in Multiple Sclerosis. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2005;12:817-27.

- Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1697-704.
- Visser LH, van der Zande A. Reasons patients give to use or not to use immunomodulating agents for multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;Nov;18(11):1343-9.
- Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2001;57(7):1239-47.

4 Diagnostiek van de gevolgen

Hoofdstuk 4 behandelt de onderdelen waarop screening van de gevolgen van MS kan plaatsvinden en op welke wijze. Het volgende hoofdstuk (hoofdstuk 5) gaat vervolgens in op de behandeling van de gevolgen van MS.

De uitgangsvraag die in de verschillende paragrafen van dit hoofdstuk beantwoord wordt is:

1. *Welke (screenings)methoden zijn te adviseren voor het vaststellen van problemen bij activiteiten en participatie, cognitieve stoornissen, vermoeidheid en/of conditieverlies en psychische en psychosociale problemen en in welke fase van de ziekte?*

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, defecatieproblematiek en blaasfunctiestoornissen.

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 beoogt 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 ziektebeloop. 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.

4.1 Problemen bij activiteiten en participatie

Inleiding

De gevolgen van MS zijn zeer divers en kunnen leiden tot problemen bij het dagelijks functioneren op alle terreinen, zoals zelfverzorging, mobiliteit, arbeid en vrijetijdsbesteding.

De uitgangsvraag die in deze paragraaf beantwoord wordt is:

1. 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?

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.

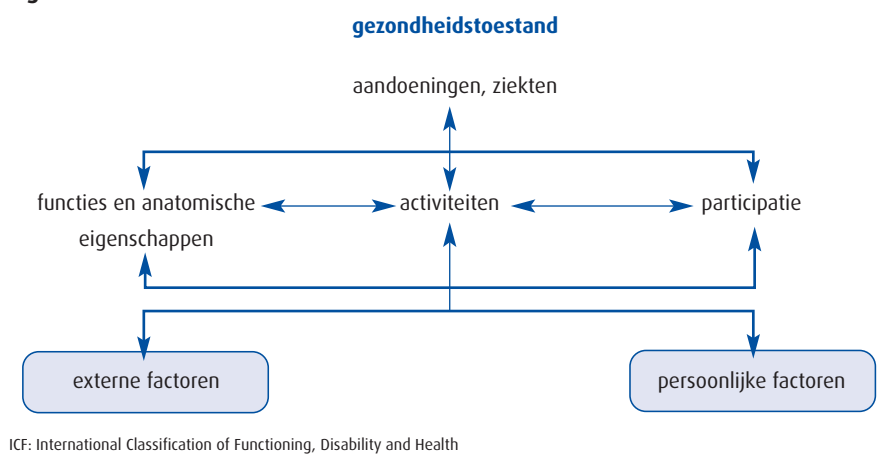
De International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF, fig. 4.1; World Health Organization 2001) wordt veel gebruikt om dit dagelijks functioneren te begrijpen. De ICF onderscheidt 5 domeinen: lichaamsfuncties & anatomische eigenschappen, activiteiten, participatie, externe- en persoonlijke 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 beschrijven 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 4.1 Het ICF-model



Literatuurselectie

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).

Samenvatting van de literatuur

De belangrijkste kenmerken van deze meetinstrumenten zijn in tabel 4.1 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 4.1. Instrumenten, activiteiten en participatie MS

Beschrijving	Populaties	Klinimetrische eigenschappen
(E)BI Extended Barthel Index (Marolf 1996)		
<i>Domeinen</i>	<i>N = 100</i>	<i>Convergente validiteit</i>
– Basisfuncties	• 53,7 leeftijd (SD 12,0) jaar	• EBI met:
– Activiteiten	• 59% vrouwen	– FIM: $r > 0,97$
	• 3% RRMS, 72% chronisch progressieve MS, 25 relapsing progressieve MS	– EDSS: $r = -0,76$
<i>Items</i>		<i>Relatieve responsiviteit</i>
– 16	• EDSS 6,9 (range 1-9,5)	• FIM: 68% no change, 25% improved, 7% got worse
<i>Itemscores</i>		• EBI: 71% no change, 25% improved, 4% got worse
– 1-4		• EDSS: 95% no change, 4% improved, 1% got worse
<i>Subschalen</i>		
– Fysiek (10 items)		
– Cognitief (6 items)		
<i>Totaalscore</i>		
– Optellen itemscores		
<i>Interpretatie</i>		
– Hogere score → onafhankelijker en minder behoefte aan hulp		

Tabel 4.1 Instrumenten, activiteiten en participatie MS – vervolg

Beschrijving	Populaties	Klinimetrische eigenschappen
FIM Functional Independence Measure (Brosseau 1994)		
<i>Domeinen</i> – Activiteiten	<i>N</i> = 181 • 50,2 leeftijd (SD 13) jaar • 53% vrouwen	<i>Convergente validiteit</i> • Correlatie FIM met – EDSS: $r = 0,91$
<i>Items</i> – 18	• 44% outpatients, 56% inpatients • EDSS 6,1	<i>Interne consistentie</i> • Cronbachs alfa: $> 0,94$
<i>Itemscores</i> – 1-7		<i>Betrouwbaarheid</i> • ICC: 0,83 • Kappa
<i>Subschalen</i> Motorisch Cognitief		– zelfverzorging 0,56-0,7 – sfincter controle 0,5-0,62 – mobiliteit 0,54-0,63 – communicatie 0,15-0,53 – cognitie 0,14-0,31
<i>Subschaalscore</i> Optellen itemscores		
<i>Totaalscore</i> Optellen itemscores		
<i>Interpretatie</i> Hogere score → onafhankelijker en minder behoefte aan hulp		

Tabel 4.1 Instrumenten, activiteiten en participatie MS – vervolg

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

Tabel 4.1 Instrumenten, activiteiten en participatie MS – vervolg

Beschrijving	Populaties	Klinimetrische eigenschappen
MSIP Multiple Sclerosis Impact Profile (Wynia 2008) – http://irs.ub.rug.nl/ppn/30697651X		
<i>Twee versies:</i> – Functioneringsproblemen (F) versie – Beleving van functioneringsproblemen (PF) versie	<i>N</i> = 530 • 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	<i>Known-groups validiteit</i> • Scores PPMS > RRMS <i>Convergente en divergente validiteit</i> • diverse generieke en specifieke vragenlijsten*: goed
<i>Subschalen (beide versies)</i> – Muscle&movement functions – Excretion&reproductive functions – Mental functions – Basic movement activities – ADL – Participation in life situations – Environmental factors		<i>Interne consistentie</i> • Cronbachs alfa: 0,49-0,91 • Mean Inter-item correlatie: 19 - .65 <i>Betrouwbaarheid</i> • Test-hertest: ICC 0,89-0,97
<i>Single impairment items (beide versies)</i> – Fatigue – Speech functions – Seeing functions – Pain		
<i>Itemscores (beide versies)</i> – 3 of 4		
<i>Subschaalscore</i> – Totaal van itemscore		
<i>Totaalscore</i> – niet van toepassing Twee onderdelen: – Functioneringsproblemen (F) versie – Beleving van functioneringsproblemen (PF) versie		
<i>Interpretatie</i> – Hogere score ernstiger functioneringsprobleem of probleemervaring		

Tabel 4.1 Instrumenten, activiteiten en participatie MS – vervolg

Beschrijving	Populaties	Klinimetrische eigenschappen
MSIS: Multiple Sclerosis Impact Scale http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-2377-8-2-S1.doc		
Domeinen – Participatie – QoL	<i>N</i> = 172 (McGuigan 2004) • leeftijd 44 (SD 11,6) jaar • 71% vrouwen • 53% RRMS, 32% SPMS, 15% PPMS	Convergente validiteit • Correlatie MSIS _{fysiek} met – EDSS: $r = 0,63, 0,68, 0,704$ – LHS: $r = 0,843$ – MSFC: $r = -0,53, 0,577$ – GNDS: $r = 0,79$
Items – 29	• EDSS 4,4	
Itemscores – 1-5	<i>N</i> = 102 (McGuigan 2004) • 66% vrouwen • 59% RRMS, 36% SPMS, 5% PPMS	Divergente validiteit: < 0,12 • Correlatie MSIS _{fysiek} met – BDI: $r = 0,399$ • Correlatie MSIS _{psychologisch} met – EDSS: $r < 0,1; 0,12; 0,22$ – MSFC: $r < 0,1; -0,30$ – GNDS: $r = 0,58$
Subschalen – Fysieke impact – Psychologische impact	• EDSS 3,9 (range 0-7,5)	
Subschaalscore – Optellen itemscores	<i>N</i> = 200 (Hoogervorst 2004) • leeftijd 44,7 (SD 11,2) jaar • 63% vrouwen • 54% RRMS, 31% SPMS, 16% PPMS	Interne consistentie • MSIS _{fysiek} – Cronbachs alfa $> 0,89, 0,93$ • MSIS _{psychologisch} – Cronbachs alfa $0,93$
Totaalscore – Optellen itemscores	• EDSS 4,0 (range 2,5-6,0)	
Interpretatie – Hogere score → meer impact	<i>N</i> = 248 (Gray 2009) • leeftijd 49,1 (SD 12,4) jaar • 66,7% vrouwen • 58% RRMS, 35% SPMS, 7% PPMS • EDSS 4,6 (range 0-9,5)	Betrouwbaarheid • Geen gegevens Responsiviteit • Δ EDSS vs. Δ MSIS _{totaal} $r = 0,9$ • Klinisch relevante verandering – EDSS 0-5: 7 – EDSS 5,5-8: 8
	<i>N</i> = 214 (Costelloe 2007) • 64,9% RRMS, 31,8% SPMS, 3,3% PPMS • EDSS (range 0-8,5)	

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;

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 deviate;

SF-36, Medical Outcome study Short Form Questionnaire;

SPMS, secondary progressive MS;

WHOQOL-BREF, World Health Organization Quality of Life (abbreviation version).

Extended BI

De Barthel Index is een veelgebruikte schaal om de behoefte aan zorg te meten. Omdat 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 Functional Independence Measure (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 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 cognitie-item, is de test-hertestbetrouwbaarheid 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-hertestbetrouwbaarheid lijkt goed.

MSIP

De Multiple Sclerosis Impact Profile (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 medisch professionals (1/3 deel) en niet-medisch 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-hertestbetrouwbaarheid is goed. Responsiviteit is niet onderzocht.

MSIS-29

De MSIS-29 is een zelfrapportagevragenlijst 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 4.1) (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 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.

Conclusies

Niveau 3 Het lijkt waarschijnlijk dat de Multiple Sclerosis Impact Scale valide en intern consistent is bij mensen met MS.

C McGuigan 2004, Hoogervorst 2004, Gray 2009

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de Functional Independence Measure intern consistent en valide is, maar dat de hertestbetrouwbaarheid op itemniveau sterk wisselt per item.

C Brosseau 1994

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de Extended Barthel Index en de Functional Independence Measure even valide zijn, maar dat de EBI eenvoudiger is af te nemen en minder tijd kost.

C Marolf 1996

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de Guy's Neurological Disability Scale een valide en betrouwbaar instrument is om de beperkingen te meten bij mensen met MS.

C Rossier 2002

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de Multiple Sclerosis Impact Profile intern consistent en betrouwbaar is.

C Wynia 2008a, Wynia 2008b, Wynia 2009

Overige 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 participatieproblemen 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.

Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt om bij mensen met MS de voorkeur te geven aan de Multiple Sclerosis Impact Scale of de Multiple Sclerosis Impact Profile voor ziektespecifieke screening op problemen in voor MS relevante domeinen van de International Classification of Functioning, Disability and Health.
2. Overwogen kan worden om bij mensen met MS generieke meetinstrumenten, zoals de ICF Measure of Activity and Participation-Screener, de Impact op Participatie en Autonomie vragenlijst of het Revalidatie Activiteiten Profiel, te gebruiken voor screening op problemen in de verschillende domeinen van de International Classification of Functioning, Disability and Health.
3. 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 communicatieproblemen ontbreekt in generieke lijsten.

Literatuur

- Bennekom CA van, Jelles F, Lankhorst GJ. Rehabilitation Activities Profile: the ICIDH as a framework for a problem-oriented assessment method in rehabilitation medicine. *Disabil Rehabil* 1995a;17:169-75.
- Bennekom CA van, Jelles F, Lankhorst GJ, Bouter LM. The Rehabilitation Activities Profile: a validation study of its use as a disability index with stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1995b; 76:501-7.
- Brosseau LW. The inter-rater reliability and construct validity of the functional independence measure for multiple sclerosis subjects. *Clinical Rehabilitation* 1994;8(2):107-15.
- Costelloe L, O'Rourke K, Kearney H, McGuigan C, Gribbin L, Duggan M, et al. The patient knows best: significant change in the physical component of the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29 physical). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007;78(8):841-4.
- Costelloe L, O'Rourke K, McGuigan C, Walsh C, Tubridy N, Hutchinson M, et al. The longitudinal relationship between the patient-reported Multiple Sclerosis Impact Scale and the clinician-assessed Multiple Sclerosis Functional Composite. *Multiple Sclerosis* 2008;14(2):255-8.
- Dallmeijer AJ, Dekker J, Roorda LD, Knol DL, van Baalen B, de Groot V, et al. Differential item functioning of the Functional Independence Measure in higher performing neurological patients.[see comment]. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2005;37(6):346-52.
- Dedding C, Cardol M, Eyssen ICJM, Dekker J, Beelen A. Validity of the Canadian occupation

- performance measure: a client-centred outcome measurement. *Clinical Rehabilitation* 2004; 18(6):660-7.
- Doward LC, McKenna SP, Meads DM, Twiss J, Eckert BJ, Doward LC, et al. The development of patient-reported outcome indices for multiple sclerosis (PRIMUS). *Multiple Sclerosis* 2009; 15(9):1092-1102.
- Fraser C, McGurl J, Fraser C, McGurl J. Psychometric testing of the Americanized version of the Guy's Neurological Disability Scale. *Journal of Neuroscience Nursing* 2007;39(1):13-9.
- Gray O, McDonnell G, Hawkins S, Gray O, McDonnell G, Hawkins S. Tried and tested: the psychometric properties of the multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) in a population-based study. *Multiple Sclerosis* 2009;15(1):75-80.
- Greenhalgh J, Ford H, Long AF, Hurst K, Greenhalgh J, Ford H, et al. 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* 2004; 75(4):577-82.
- Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, et al. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain* 2001;124:692-73.
- Hoogervorst EL, Zwemmer JN, Jelles B, Polman CH, Uitdehaag BM, Hoogervorst ELJ, et al. Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): relation to established measures of impairment and disability. *Multiple Sclerosis* 2004;10(5):569-74.
- Kayes NM, Schluter PJ, McPherson KM, Taylor D, Kolt GS, Kayes NM, et al. 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* 2009;23(6):534-43.
- Laman H, Lankhorst GJ. Subjective weighting of disability: an approach to quality of life assessment in rehabilitation. *Disabil Rehabil* 1994;16:198-204.
- Magasi S, Post MW. A comparative review of contemporary participation measures' psychometric properties and content coverage. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:S17-S28.
- Marolf M.V.V. 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* 1996;10(4):309-13.
- McGuigan C, Hutchinson M, McGuigan C, Hutchinson M. The multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) is a reliable and sensitive measure. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2004;75(2):266-9.
- McMillan L, Moore KA, McMillan L, Moore KA. The development and validation of the impact of multiple sclerosis scale and the symptoms of multiple sclerosis scale. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2006;87(6):832-41.
- Rossier P, Wade DT, Rossier P, Wade DT. The Guy's Neurological Disability Scale in patients with multiple sclerosis: a clinical evaluation of its reliability and validity. *Clinical Rehabilitation* 2002;16(1):75-95.
- Rotstein Z, Barak Y, Noy S, Achiron A, Rotstein Z, Barak Y, et al. 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* 2000;12(6):511-17.
- Simeoni MCA. Validation of the multiple sclerosis international quality of life questionnaire. *Multiple Sclerosis* 2008;14(2):219-30.

- van der Linden FA, Kragt JJ, Klein M, van der Ploeg HM, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Psychometric evaluation of the multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) for proxy use. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005;76(12):1677-81.
- Vazirinejad R, Lilley JM, Ward CD. The 'Impact on Participation and Autonomy': acceptability of the English version in a multiple sclerosis outpatient setting. *Multiple Sclerosis* 2003;9(6):612-5.
- Walker N, Mellick D, Brooks CA, Whiteneck GG, Walker N, Mellick D, et al. Measuring participation across impairment groups using the Craig Handicap Assessment Reporting Technique. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2003;82(12):936-41.
- World Health Organization, International Classification of Functioning, Disability and Health, World Health Organization, Geneva, 2001. <http://www3.who.int/icf/icftemplate.cfm>.
- Wynia K, Middel B, Van Dijk JP, De Ruiter H, Lok W, De Keyser JH, et al. Broadening the scope on health problems among the chronically neurologically ill with the International Classification of Functioning (ICF). *Disability and rehabilitation* 2006 Dec;28(23):1445-54.
- Wynia K, Middel B, van Dijk JP, De Ruiter H, Lok W, De Keyser JH, et al. The Multiple Sclerosis impact Profile (MSIP). Development and testing psychometric properties of an ICF-based health measure. *Disability & Rehabilitation* 2008;30(4):261-74.
- Wynia K, Middel B, de RH, van Dijk JP, de Keyser JH, Reijneveld SA, et al. Stability and relative validity of the Multiple Sclerosis Impact Profile (MSIP). *Disability & Rehabilitation* 2008;14):1027-38.
- Wynia K, Middel B, Dijk JP, Ruiter H, Lok WS, de Keyser JH, et al. Adding a subjective dimension to an ICF-based disability measure for people with Multiple Sclerosis. *Disabil Rehabil* 2009; 31(12):1008-17.
- IPA: www.nivel.nl/pdf/INT-vragenlijstIPA.pdf.
- De MSIP vragenlijsten zijn opvraagbaar bij Dr. K. Wynia, k.wynia@med.umcg.nl.

4.2 Diagnostiek van cognitieve stoornissen

Inleiding

In de knelpuntenanalyse kwam sterk naar voren dat mensen met MS vaak kampen met cognitieve stoornissen en dat deze onvoldoende en te laat worden onderkend.

De uitgangsvraag die in deze paragraaf beantwoord wordt is:

1. Welke (screenings)methoden zijn te adviseren voor het vaststellen van cognitieve stoornissen en in welke fase van de ziekte?

Cognitieve stoornissen komen bij 43-70% van de mensen met MS voor (Benedict 2006, Peyser 1990, Rao 1991). Het gaat om stoornissen op het gebied van de snelheid van informatieverwerking, leren en geheugen, uitvoerende controlefuncties (abstractievermogen, cognitieve flexibiliteit en planning en organisatie van handelen) en visuele perceptuele en visuospatieële functies (Wishart 1997, Zakzanis 2000, Chiaravalloti 2008). Een lage snelheid van informatieverwerking en geheugenbeperkingen hebben de hoogste prevalentie (Benedict 2006). Een lage snelheid van informatieverwerking wordt beschouwd

als een centraal probleem bij MS, vanwege de negatieve weerslag op andere cognitieve functies (Chiaravalloti & Deluca 2008, Denney 2004).

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

In de klinische praktijk is veel behoefte aan de vaststelling van cognitieve problematiek. Diagnostiek kan duidelijkheid verschaffen of er überhaupt sprake is van cognitieve stoornissen. Maar ook kan diagnostiek een indruk geven van de aard van deze stoornissen, de impact op het functioneren en de invloed van allerlei persoonlijke en contextuele variabelen, die ingang bieden bij een behandeling. Het uiteindelijke doel is om de patiënt in staat te stellen optimaal te functioneren in de maatschappij en de kwaliteit van leven van zowel de patiënt als mantelzorger(s) te vergroten.

Literatuurselectie

Voor de beantwoording van de vraag werden uit circa 300 artikelen 11 relevante artikelen geselecteerd op basis van het abstract. Zeven daarvan werden na beoordeling van het volledige artikel geëxcludeerd: één niet-systematische review (Benedict 2007), twee artikelen waarin testen worden beschreven die in Nederland niet gebruikt worden (Basso 1996, Solari 2002), één waarin de Mini-Mental State Examination (MMSE) wordt gebruikt om cognitieve stoornissen op te sporen (Beatty 1990), een verslag van een consensusbijeenkomst (Benedict 2002) en twee artikelen waarin de ontwikkeling van een testbatterij en vragenlijst beschreven worden (Rao 1990, Benedict 2003). De laatstgenoemde drie artikelen zijn in de tekst gebruikt ter inleiding van de validatieartikelen, maar niet in de wetenschappelijke onderbouwing. Daarvoor zijn vier studies gebruikt.

Samenvatting van de literatuur

In de literatuur is een drietal type instrumenten te onderscheiden.

1. Zelfrapportagevragenlijsten; waarbij de patiënt zelf aangeeft welke cognitieve klachten worden ervaren. Ook zijn er proxyvragenlijsten, waarbij een naaste van de patiënt aangeeft of er cognitieve klachten zijn. Het voordeel van dit type vragenlijsten is dat zij een goed idee geven van wat door de MS-patiënt wordt beleefd. Anderzijds is de samenhang tussen cognitieve klachten en cognitieve stoornissen gering. Personen die klachten hebben, hebben niet altijd stoornissen en vice versa. Wanneer gezocht wordt naar cognitieve stoornissen, is dit niet de meest voor de hand liggende methode. Studies waarin zelfrapportagevragenlijsten werden gebruikt, werden alleen geselecteerd wanneer er in de studie specifiek onderzoek werd verricht naar de bruikbaarheid ervan bij het screenen op cognitieve stoornissen.

2. Neurocognitieve tests; om cognitieve stoornissen te objectiveren. Neuropsychologisch onderzoek is de gouden standaard om cognitieve stoornissen in kaart te brengen (Lezak 2004). Het bestaat uit een anamnese, heteroanamnese, observaties en een testonderzoek. De gebruikte tests variëren sterk tussen centra, verantwoordelijke (klinisch) neuropsychologen, ook vanwege de beperkte beschikbaarheid van testmateriaal.
3. Gestructureerde observatiemethoden, waarbij het handelen van de persoon met het probleem procesmatig wordt geanalyseerd. Deze methoden richten zich op de analyse van cognitieve vaardigheden en de invloed van cognitieve stoornissen op het functioneren. Met name worden deze methoden gebruikt bij het beoordelen van activiteiten uit het dagelijks leven, zoals het bereiden van een maaltijd, winkelen of tuinieren. Deze methoden zijn niet meegenomen in de wetenschappelijke onderbouwing omdat deze zich niet primair richten op het vaststellen van cognitieve stoornissen, en daarmee niet onder de opdracht van deze richtlijn valt.

Benedict et al. (2004) onderzochten de bruikbaarheid en validiteit van een 15-item zelfrapportagevragenlijst, de MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) voor het identificeren van cognitieve stoornissen bij mensen met MS. De MSNQ werd getest in een cohort van 85 mensen met MS en 40 gezonde controles, gematched op leeftijd, opleiding, etniciteit en geslacht. De vragenlijst werd ingevuld door de deelnemers en door 53 naasten (in de meeste gevallen de echtgenoot). Daarnaast werd bij de deelnemers een neuropsychologische testbatterij afgenomen. De test-hertestcorrelatie tussen de MSNQ en de testbatterij was hoog: 0,90 voor de patiëntenvragenlijst en 0,93 voor de informantenvragenlijst. Indien het afkappunt voor de patiëntenvragenlijst werd gelegd boven een score van 24, werd 68% van de patiënten correct geclassificeerd. Bij een score boven 22 was dit 85% (sensitiviteit 87%, specificiteit 84%). De interne consistentie van de vragenlijst was goed met een Cronbachs alpha van 0,94 voor patiënten en 0,84 voor controles. Een vals-positieve classificatie bleek vooral op te treden bij verhoogde scores op de Beck depression inventory.

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

Portaccio (2009) onderzocht in een cross-sectionele studie bij 116 mensen met RRMS, een verkorte versie van de BRBNT, als screeningsinstrument om cognitieve stoornissen op te sporen. Op basis hiervan werd een algoritme ontwikkeld, waarbij werd gestart met de Paced Auditory Serial Addition Test 3.0 (PASAT). Indien deze niet afwijkend was, werd

de Symbol Digit Modalities Test (SDMT) afgenomen. Indien de SDMT niet afwijkend was, werd deze gevolgd door de Selective Reminding Test (SRT). Het voorgestelde algoritme heeft een sensitiviteit van 94%, een specificiteit van 84%, een positief voorspellende waarde van 83%, een negatief voorspellende waarde van 95% en een nauwkeurigheid van 89%. De afnameduur van deze verkorte versie van de BRBNT is 5 tot 15 minuten.

Omdat de cognitieve stoornissen bij MS specifieke domeinen betreffen en de afwijkingen subtiel kunnen zijn, wordt in een review (Benedict 2002) een testbatterij aanbevolen als basis voor neuropsychologisch onderzoek in de klinische praktijk, namelijk de Minimal Assessment of Cognitive Functions in MS (MACFIMS). De MACFIMS is samengesteld door een expertgroep uit de Verenigde Staten en bestaat uit zeven testen op de vijf cognitieve domeinen die bij mensen met MS frequent zijn aangedaan, namelijk snelheid van informatieverwerking (SDMT, PASAT 2.0 en 3.0), leren en geheugen (California Verbal Learning Test, second edition; Brief Visuospatial Memory Test-Revised – BVMT-R), executief functioneren (Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test – D-KEFS), visuospatiale waarneming (Benton Judgement of Line Orientation Test) en woordvloeiendheid (Controlled Oral Word Association Test – COWAT). De afnameduur is circa 90 minuten.

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

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

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

Conclusies

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de MACFIMS mensen met MS goed kan onderscheiden van gezonde controlepersonen en ook een goed onderscheidend vermogen heeft voor zowel relapsing-remitting als voor secundair progressieve MS.
B Benedict 2006

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de MACFIMS en de BRBNT de aanwezigheid van cognitieve stoornissen bij mensen met MS evengoed voorspellen.
B Strober 2009

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de MSNQ sensitief is voor cognitieve stoornissen bij mensen met MS, mits er geen depressieve klachten zijn.
B Benedict 2004

Overige overwegingen

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

Relatie met ziekte-ernst, ziekte duur en ziektebeloop

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

Een testbatterij voor mensen met MS

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

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

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

Met uitzondering van de COWAT, die een beroep doet op onder andere woordvlotheid, bevat de MACFIMS geen taaltesten. Er is nagenoeg geen onderzoek gedaan naar taalstoornissen bij MS. De klinische ervaring is wisselend over de frequenties van voorkomen van afasie bij MS. In vergelijking met gezonde controlepersonen presteren MS-patiënten lager bij diverse onderdelen die een beroep doen op taal, zoals benoemen, auditief taalbegrip en woordvlotheid (Zakzanis 2000), dit is soms een gevolg van de algehele mentale vertraging of een taalstoornis.

Factoren die van invloed zijn op het cognitief functioneren

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

- fysieke factoren, zoals visuele en motorische beperkingen, pijn en urineweginfecties;
- medicatie- en middelengebruik, onder andere psychofarmaca, spasmolytica en (medicinale) cannabis;
- psychiatrische symptomen, waaronder depressie, angst, psychose, onzekerheid over het beloop, verwerkingsproblemen en manische symptomen;
- vermoeidheid.

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

Vragenlijsten en observatiemethoden om het cognitief functioneren in kaart te brengen

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

De invloed van cognitieve stoornissen op activiteiten van het dagelijks leven kan in kaart worden gebracht middels een gestructureerde analyse c.q. observatie van het handelen met gestructureerde observatiemethoden. Er zijn drie betrouwbare en valide instrumenten beschikbaar, die gebruikt worden door ergotherapeuten, namelijk de Assessment of Motor and Process Skills (AMPS), Perceive, Recall, Plan and Perform Systeem (PRPP) en de Arnadottir Occupational therapy-ADL Neurobehavioral Evaluation (A-ONE). De AMPS is een instrument voor het analyseren van procesmatige (en motorische) vaardigheden (Fisher 1999, Doble 1994), waarvan is aangetoond dat dit instrument differentieert tussen patiënten met MS en gezonde personen (Doble 1994). Een analyse volgens het PRPP (Chapparo & Ranka 1997) wordt gebruikt om informatieverwerkingsprocessen in het brein te beschrijven. Voor het in kaart brengen van ADL-zelfstandigheid en gedragsneurologische stoornissen kan de A-ONE (Arnadottir 1990) gebruikt worden. De A-ONE en het PRPP-systeem zijn specifiek ontwikkeld voor het leggen van een relatie tussen cognitieve functies en vaardigheden en verstoringen in het handelen.

Neuropsychologisch onderzoek tijdens relapsen

Er is nauwelijks onderzoek gedaan naar het cognitief functioneren tijdens en enige tijd na een relaps van de ziekte. Foong (1998) onderzocht dertien MS-patiënten tijdens en zes weken na een relaps. De patiënten presteerden tijdens de relaps duidelijk slechter op diverse aandacht- en geheugentaken dan gezonde controlepersonen. Bij een follow-up-

meting verdwenen met name de aandachtstekorten, maar bleven de groepsverschillen ten aanzien van de onmiddellijke en uitgestelde reproductie van een verhaal. Deze resultaten suggereren dat aandachtsstoornissen tijdens een relaps samenhangen met voorbijgaande inflammatoire veranderingen en derhalve reversibel kunnen zijn. Ook medicatie, die wordt voorgeschreven om een relaps te bestrijden, methylprednisolon, kan zowel stemming als cognitief functioneren negatief beïnvloeden.

Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt om alle mensen met MS en hun naasten te informeren over de mogelijkheid dat er zich in de loop van jaren cognitieve stoornissen kunnen ontwikkelen. Gezien de geringe voorspelbaarheid ten aanzien van het moment van optreden, is het raadzaam de patiënt en zijn omgeving hierover in een vroeg stadium te informeren.
2. Aanbevolen wordt om binnen een behandelteam af te spreken wie hoe vaak informeert naar het cognitief functioneren.
3. Aanbevolen wordt om bij de aanwezigheid van cognitieve klachten een verwijzing naar de psycholoog en/of ergotherapeut te overwegen op basis van de aard van de klachten. Dit onderzoek wordt het beste verricht met een gerichte vraagstelling op basis van relevante achtergrondinformatie van andere disciplines.
4. Aanbevolen wordt om zelfrapportagevragenlijsten niet te gebruiken om cognitieve stoornissen bij mensen met MS op te sporen, maar wel als hulpmiddel om cognitieve klachten in kaart te brengen. Dit geldt ook voor proxyvragenlijsten, die nuttig zijn wanneer de patiënt verminderd inzicht heeft en/of er veel emotionele klachten en vermoeidheid een rol spelen.
5. Aanbevolen wordt om een testbatterij te gebruiken die een beeld geeft van ten minste de volgende cognitieve domeinen: snelheid van informatieverwerking, leren en geheugen, executief functioneren, visuospatieële waarneming en woordvloeiendheid.
6. Aanbevolen wordt om vragenlijsten voor vermoeidheid en stemming (angst en depressie) toe te voegen aan een neuropsychologische testbatterij (zie volgende paragrafen).
7. Aanbevolen wordt om de invloed van cognitieve stoornissen op (de activiteiten van) het dagelijks leven vast te leggen met ergotherapeutische observatiemethoden (bijvoorbeeld de AMPS).
8. Aanbevolen wordt alert te zijn op de aanwezigheid van taalstoornissen en daarbij een logopedist(e) in te schakelen.
9. Aanbevolen wordt om neuropsychologisch onderzoek bij voorkeur niet te verrichten tijdens een relaps, maar bij voorkeur 4 tot 6 weken erna.

Literatuur

- Amato MP, De Stefano N. Longitudinal follow-up of “benign” multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007;69:938; author reply 938-39.
- Árnadóttir, G. The brain and behavior: Assessing cortical dysfunction through activities of daily living. 1990. St. Louis: The C.V. Mosby Company.
- Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:691-724.
- Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol* 1990;47:297-301.
- Benedict R, Fischer J, Archibald C, Arnett P, Beatty W, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002;16(3):381-97.
- Benedict R, Cox D, Thompson L, Foley F, Weinstock-Guttman B, Munschauer F. Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004;10(6):675-8.
- Benedict R, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12(4):549-58.
- Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Ader HJ, Pfenning L, Lindeboom J, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis* 2001;7:263-7.
- Chapparo C & Ranka J. The Perceive, Recall, Plan, Perform (PRPP) system of task analysis. In C. Chapparo & J. Ranka (Eds.), *Occupational Performance Model (Australia) monograph 1* (pp. 189-198). 1996. Sydney: Occupational Performance Network.
- Chapparo C & Ranka J. (1997). The Occupational Performance Model (Australia): A description of constructs and structure. In C. Chapparo & J. Ranka (Eds.), *Occupational Performance Model (Australia) Monograph 1* (pp. 1-23). Sydney: Occupational Performance Network.
- Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-51.
- Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:948-56.
- Doble SE, Fisk JD, Fisher AG, Ritvo PG, Murray TJ. Functional competence of community-dwelling persons with multiple sclerosis using the assessment of motor and process skills. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:843-51.
- Feinstein A. The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis. 1999, Cambridge: University Press.
- Fisher A. Assessment of Motor and Process Skills. Development, Standardization, and Administration Manual. (5th ed. Vol. 1). 2003. Colorado: Three Star Press Inc.
- Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:529-32.
- Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:32-44.
- Heesen C, Segal J, Reich C, Hamalainen P, Broemel F, Niemann S, et al. Patient information on cognitive symptoms in multiple sclerosis – acceptability in relation to disease duration. *Acta Neurol Scand* 2006;114:268-72.

- Hensgens, J. AMPS, Assessment of Motor and Process Skills: taken en vaardigheden. Nederlandse bewerking. 2006. Landgraaf: Scholing en Advies ergotherapie.
- Lzak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. 2004, New York/Oxford: Oxford University Press.
- Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990;47:94-7.
- Ponds R, Van Boxtel M, Jolles J. De cognitive failure questionnaire. *Tijdschrift voor neuropsychologie* 2006;1:37-42.
- Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP, et al. A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2009;23(2):268-75.
- Rao S, Leo G, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns, and predictions. *Neurology* 1991;41:685-91.
- Rao SM. Cognitive Function Study Group. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. New York: National Multiple Sclerosis Society 1990.
- Sepulcre J, Vanotti S, Hernandez R, Sandoval G, Caceres F, Garcea O, and Villoslada P. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis* 2006;12(2):187-95.
- Solari A, Mancusco L, Motta A, Mendozzi L, Serrati C. Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2002;(2):169-76.
- Steultjens EMJ. A-ONE: de Nederlandse versie. *Ntve* 1998;26:100-4.
- Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict R, et al. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Multiple Sclerosis* 2009;15(9):1077-84.
- Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21:53-76.
- Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging, and risk factors. *J Rehabil Res Dev* 2006;43:63-72.
- Wishart H, Sharpe D. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19(6):810-24.
- Wynia K, Middel B, van Dijk JP, De Keyser JH, Reijneveld SA. The impact of disabilities on quality of life in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008;14:972-980.
- Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Arch Clin Neuropsychol* 2000;15(2):115-36.

4.3 Diagnostiek van vermoeidheid

Inleiding

Vermoeidheid is waarschijnlijk de meest voorkomende klacht bij mensen met MS (Freal 1984, Murray 1985, Fisk 1994, Bergamaschi 1997, Bakshi 2000, Krupp 2001). Tussen de 76% en 92% 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 een 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 voorgestelde definities ondersteunen het idee dat vermoeidheid subjectief en multi-dimensioneel van karakter is (Multiple Sclerosis Council 1998, Chaudhuri 2004). De mate van vermoeidheid wordt bepaald door 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, wordt deze voornamelijk via zelfrapportagevragenlijsten vastgesteld.

In deze paragraaf wordt de volgende uitgangsvraag beantwoord:

1. Welke screeningsmethode kan het beste gebruikt worden voor vermoeidheid bij MS?

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.

Literatuurselectie

Zeven studies zijn op titel en abstract geselecteerd. Na beoordeling op kwaliteit zijn er drie studies afgefallen. De eerste betrof een klinische richtlijn over vermoeidheid en multipale sclerose uit 1998, de tweede gaf geen antwoord op de vraag welk screenings-instrument 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.

Samenvatting van de literatuur

Zelfrapportagevragenlijsten 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 op een 5-punts 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, meetfout en concurrente validiteit van de Nederlandse versies van de FSS en MFIS en de CIS20R bekeken.

Tabel 4.2 Samenvatting van de literatuur

Instrument	FIS Fisk 1994	MFIS Kos 2003	FSS Krupp 1989	MFSS Flachenecker 2002	CIS2oR Rietberg 2010
Onderzoeks- populatie	105 mensen met MS 145 mensen met CVS 4 mensen met milde hypertensie	51 mensen met MS 20 gezonde mensen	25 mensen met MS 29 mensen met SLE 20 gezonde mensen	151 mensen met MS (94 RR-MS, 50 SP-MS, 7 PP-MS)	94 mensen met RR-MS
In- en exclusie- criteria	145 mensen met vermoeidheidsverschijnselen langer dan 6 mnd. vergeleken met 105 mensen met MS en 34 mensen met hypertensie	FIM-score > 30 op fysiek functioneren RAO's NPtestbatterij score 3 of hoger op cognitief functioneren	Diagnose MS (Schumacher-criteria) of SLE Geen neven-diagnoses	Klinisch gediagnosticeerde MS	Ouder dan 18 jaar, zekerheidsdiagnose MS, EDSS-score < 6,5, geen comorbiditeit die de vermoeidheid kan beïnvloeden, informed consent getekend
Type vermoeid- heid	Ervaren functionele beperkingen	Ervaren functionele beperkingen	Ernst van vermoeidheid en de impact op dagelijks functioneren	Ernst van vermoeidheid en de impact op dagelijks functioneren	De ervaren vermoeidheid in de afgelopen 2 weken
Validiteit	Binnen de groepen ($F = 63,7$, $p < 0,001$), tussen de groepen ($t = 5,4$, $p < 0,001$)	De gemiddelde MFIS-score van 45 ($\pm 23,5$) bij MS is significant hoger ($p = 0,000$) dan bij gezonde deelnemers: 20 ($\pm 11,75$) ($Z = -4,461$)	91% van de mensen met MS heeft een FSS score > 4 t.o.v. 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 correlatiecoëfficiënten bij de MFIS versus CIS2oR ($n = 0,54$; $p = 0,001$) en CIS2oR versus FSS ($r = 0,42$; $p = 0,005$)
Betrouwbaar- heid	Test-hertest $r = 0,84$	Test-hertest: $z = -.519$, $p = .603$, Wilcoxon signed ranks test	Geen significant verschil in de FSS-score optreedt bij dezelfde omstandigheden na verloop van tijd		
Interne consistentie	Cronbachs $\alpha > 0,98$ Subschalen > 0,87		Cronbachs $\alpha > 0,81$		
Sensitiviteit					Laag in meten van verandering. Smallest detectable change: 24,8%. Minimal detectable change: 17,7%

Conclusies

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de FIS intern consistent is en discrimineert ($p < 0,001$) voor het meten van vermoeidheid bij MS.
B Fisk 1994

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

Overige overwegingen

De vraag: “Welk meetinstrument gebruikt moet worden om mensen met MS te screenen op vermoeidheid en in welke fase van de aandoening”, is niet eenduidig te beantwoorden. Het ontbreken van de 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 gedefinieerd 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 geïnccludeerd (Patrick 2009) laat zien dat depressie bij baselinemeting een voorspeller is van vermoeidheid. Zie voor meer informatie over depressie paragraaf 4.5.

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 voorspelers zijn van fysieke beperkingen (Bol 2010, Skerrett 2006, Van Kessel 2008). Angst kan leiden tot vermijding van lichamelijke inspanning en inactiviteit. Anderzijds is er een groep die overactief is en geneigd is tot overbelasting met mogelijk uitputting en inactiviteit als gevolg.

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 (2012) "Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties."

Tot slot volgt 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 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.

Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt om de keuze van de vragenlijst/subschaal, die gebruikt gaat worden, afhankelijk te maken van het vermoeidheidsaspect en de tijd waarover je wilt meten.
2. Aanbevolen wordt om de FSS te gebruiken voor bepaling van de ernst en frequentie van vermoeidheid, de MFIS voor fysiek, cognitief en psychosociaal functioneren en de CIS2oR voor subjectief ervaren vermoeidheid, afname van motivatie, activiteit en concentratie.
3. Overwogen kan worden om bij mensen met MS vermoeidheid in kaart te brengen door afname van meerdere vragenlijsten tegelijk.

4. Aanbevolen wordt om bij vastgestelde vermoeidheid een brede biopsychosociale analyse naar oorzaken en onderhoudende factoren te verrichten. Factoren die aandacht behoeven tijdens de anamnese zijn ten minste: depressie, pijn, spasticiteit, medicatie, slaapstoornissen, cognitieve problematiek, angst en cognities over de vermoeidheid, over- en onderbelasting, conditieverlies en oriënterend laboratorium-onderzoek naar infecties, anemie en de schildklierfunctie.

Literatuur

- Baker DG. Multiple sclerosis and thermoregulatory dysfunction. *J Appl Physiol.* 2002;92(5):1779-80.
- Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, Shaikh ZA, Janardhan V, Wasay M, et al. Fatigue in multiple sclerosis: cross sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology* 1999; 53:1151-3.
- Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis* 2000;6(3):181-5.
- Bakshi R. Fatigue in Multiple Sclerosis: A Review. *Medscape Neurology & Neurosurgery* 5(2), 2003
- Benito-León J, Martínez-Martín P, Frades B, Martínez-Ginés M, de Andrés C, Meca-Lallana J, et al. Impact of fatigue in multiple sclerosis: the fatigue impact scale for daily use (D-FIS). *Multiple Sclerosis* 2007;13:645-51.
- Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol.* 1997;12(5):247-51.
- Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Vlaeyen JW, Verhey FR. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *J Psychosom Res.* 2009 Jan;66(1):3-11.
- Brañas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess.* 2000;4(27):1-61.
- Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004;363(9413):978-88.
- Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007;13:1026-32.
- Elbers RG, Rietberg MB, van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB, Kwakkel G. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res.* 2012 Aug;21(6):925-44. Epub 2011 Oct 20.
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1994;21:9-14.
- Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis.* 1994;18 Suppl 1:S79-83.
- Flachenecker P, König H, Meissner H, Müller G, Rieckmann P. Fatigue in multiple sclerosis: validation of the WEIMUS scale ("Würzburger erschöpfungs-inventar bei multipeler sklerose"). *Neurologie & Rehabilitation* 2008;14:299-306.

- Flachenecker P, Müller G, König H, Meissner H, Toyka K, Rieckmann P. Fatigue bei multipeler sklerose: entwicklung und validierung des Würzburger erschöpfungsinventars bei MS. *Der Nervenarzt* 2006;77:165-74.
- Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Trenkwalder C, Toyka KV. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis* 2002;8(6):523-6.
- Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1984;65(3):135-8.
- Iriarte J, Katsamakis G, de Castro P. The Fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999;5(1):10-6.
- Johansson S, Ytterberg C, Back B, Holmqvist L, von Koch L. The Swedish occupational fatigue inventory in people with multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2008;40:737-43.
- Johansson S, Ytterberg C, Hillert J, Widén Holmqvist L, von Koch L. A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(4):454-7.
- Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe BD, Duquet W, Duportail M, Ketelaer P. Assessing fatigue in multiple sclerosis: Dutch modified fatigue impact scale. *Acta Neurol Belg*. 2003; 103(4):185-91.
- Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbrouckx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(1):91-100.
- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45(4):435-7.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J and Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121-2.
- Krupp LB, Christodoulou C. Fatigue in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001; 1(3):294-8.
- Meads DM, Doward LC, McKenna SP, Fisk J, Twiss J, Eckert B. The development and validation of the Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS). *Multiple Sclerosis* 2009;15(10):1228-38. Epub 2009 Jun 25.
- Mills R, Young C, Nicholas R, Pallant J, Tennant A. Rash analysis of the fatigue severity scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2009;15:81-7.
- Multiple Sclerosis Council for Clinical Guidelines. *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis*. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America; 1998.
- Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1985;12(3):251-4.
- Rietberg MB, Van Wegen EE, Kwakkel G. Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis: reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. *Disabil Rehabil* 2010;32(22):1870-6.
- Rosenberg JH, Shafor R. Fatigue in multiple sclerosis: a rational approach to evaluation and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5:140-6.

Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. J Psychosom Res. 1993;37(7):753-62.

Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. Arch Neurol. 1996;53(7):642-9.

Schwartz J, Jandorf L, Krupp L. The measurement of fatigue: a new instrument. Journal of Psychosomatic Research 1993;37:753-62.

4.4 Diagnostiek van conditieverlies

Inleiding

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.

De uitgangsvraag die in deze paragraaf beantwoord wordt is:

1. 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?

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 meetmethoden leiden tot verschillende uitkomsten.

Literatuurselectie

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 patiëntcontrolestudies met als inclusiecriteria een EDSS-score boven de 6,5 (Savci 2005, Schwid 1999).

Samenvatting van de 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 Intraclass Correlation Coefficient (ICC) is gebruikt als statistische maat voor test-hertestbetrouwbaarheid, waarbij een ICC > 0,75 een acceptabele betrouwbaarheid aangeeft.

De volgende instrumenten zijn onderzocht 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-waarden (0,64 tot 0,96), terwijl uit analysemodellen 1 en 2 ICC-waarden 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.

Conclusies

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de test-hertestbetrouwbaarheid van vastgebonden myometrie om de maximale vrijwillige isometrische kracht te meten uitstekend is.
B Schwid 1999

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de test-hertestbetrouwbaarheid van vastgebonden 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 6 minuten looptest (6MWT) een goed discriminerend vermogen heeft.
B Savci 2005

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de test-hertestbetrouwbaarheid om ambulante motorische vermoeidheid te meten door middel van 500 meter lopen laag is.
B Savci 2005

Overige 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 test-procedure 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 de behandeling en voor het vaststellen van het conditieniveau. Hierbij is het doel van de meting natuurlijk leidend.

Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt om de reguliere testen voor het meten van de inspanningscapaciteit te gebruiken indien de symptomen van MS zeer mild zijn.
2. 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.

Literatuur

- Motl RWM. Physical activity and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis* 2005;11(4):459-63.
- Howe J, Gomperts MA. Aerobic testing and training for persons with multiple sclerosis: a review with clinical recommendations. *Physiotherapy Canada* 2006;58(4):259-70.
- Motl RW. Physical activity and its measurement and determinants in multiple sclerosis. *Minerva Med.* 2008;Apr;99(2):157-65.
- Motl RW. Demographic correlates of physical activity in individuals with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation* 2007;29(16):1301-4.
- Motl RW, Arnett PA, Smith MM, Barwick FH, Ahlstrom B, Stover EJ. Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*; 2008 Jan;14(1):140-2.
- Savci S, Inal-Inc, Arikan H, Guclu-Gunduz A, Cetisli-Korkmaz N, Armutlu K, et al. Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. *Disability & Rehabilitation* 2005;27(22):1365-71.
- Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, Manzur KL, Sanjak M, Petrie MD, et al. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology* 1999;53(4):743-50.

4.5 Diagnostiek van psychische en psychosociale problemen

Inleiding

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.

De uitgangsvraag die in deze paragraaf beantwoord wordt is:

1. Welke (screenings)methode moet worden toegepast om psychische en psychosociale problemen bij mensen met MS te herkennen en in welke fase van de ziekte moet deze methode worden toegepast?

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 beoordelingsniveaus. 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 diagnosen 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 suïcide in het geval van depressiviteit is verhoogd. Circa 15% van de sterfte bij MS is het gevolg van suïcide (Weinschenker 1994). De reactie op een standaardbehandeling met psychofarmaca bleek gelijk bij personen met MS ten opzichte van een controlegroep. Uit een systematische review kwam naar voren dat er een epidemiologisch verband bestaat

tussen MS en manisch-depressieve stoornis (MDS). De prevalentie van MDS bij MS varieert van 2 tot 30% (Van Rooij 2003).

Naast depressies en angststoornissen komen psychotische stoornissen en dwanglachen en -huilen bij personen met MS frequenter voor. In een studie onder 152 personen werd een prevalentie van 10% gevonden voor dwanglachen en -huilen (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.

Literatuurselectie

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.

Samenvatting van de 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 Avsarala (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-offscore 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 "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 hopeeloos 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 sensitiviteit 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 huisartsenpraktijken 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-offscore (≥ 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 huisartsenpraktijk leverde significante verschillen voor 11 symptomen op. Mensen met MS onderscheidde 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

Ten slotte werd in een studie de toepasbaarheid van de “Center for Neurologic Study- Liability 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.

Conclusies

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de YSQ niet geschikt is om de Beck Depression Inventory (BDI) te vervangen als screeningsinstrument 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 BDI als screeningsinstrument voor depressie bij MS een matige waarde heeft. Bij een cut-offwaarde van 13 is de kans op het optreden van een vals-negatieve uitslag 30%.
C Sullivan 1995

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de BDI-Fastscreen 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 Er zijn aanwijzingen dat de waarde van de BDI als screeningsinstrument voor depressie bij mensen met MS verbetert wanneer de items “vermoeidheid”, “problemen met werken” en “zorgen om de gezondheid” worden weggelaten.

B Mohr 1997

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de HADS geschikt is voor het diagnosticeren van “major depression” en gegeneraliseerde angststoornis, maar niet voor andere angststoornissen.

C Honarmand 2009

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de CES-D geschikt is voor het screenen op depressie.

B Verdier-Taillefer 2001

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de CNS-LS bij een cut-offwaarde van 17 de diagnose pseudobulbaire verschijnselen bij mensen met MS in 89% van de gevallen correct kan stellen.

C Smith 2004

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat vermoeidheid een stoorfactor is bij het vaststellen van een depressie.

B Crawford 1987, Mohr 2003

C Patrick 2009

Overige overwegingen

Bij MS komen depressies veelvuldig voor. De vaststelling en behandeling hiervan verdienen 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 zijn noodzakelijk voordat verdere diagnostiek en behandeling van gerelateerde problemen kunnen plaatsvinden.

Depressie en vermoeidheid komen vaak samen voor. Vermoeidheid is immers een 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 meer 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 effectsize 0,53). Waarschijnlijk spelen auto-immuunmechanismen 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 gaan. 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 disfunctie. Seksualiteit is echter meer dan het seksueel functioneren op zichzelf. Seksualiteit behelst ook identiteit, beleving, gedrag, emoties en rollen. Veel van de symptomen van MS zijn spelbrekers voor seksueel gedrag en beleving. Voorbeelden hiervan zijn incontinentie, vermoeidheid, sensibiliteitsstoornissen en spasmen. 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.

Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt om alert te zijn op depressies en andere psychopathologie, vanwege de invloed die het heeft op de kwaliteit van leven en andere klachten die veelvuldig worden gezien bij MS.
2. Aanbevolen wordt vragenlijsten voor het inventariseren van depressieve klachten, zoals de BDI en de HADS te hanteren. Daarbij kan gebruik gemaakt worden van de richtlijnen op het gebied van depressie voor de vaststelling en behandeling van psychopathologie bij MS.
3. Aanbevolen wordt om het informeren over seksuele disfuncties en problematiek neer te leggen bij een 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.

Literatuur

- Airlie J, Baker GA, Smith SJ, Young CA. Measuring the impact of multiple sclerosis on psychosocial functioning: The development of a new self-efficacy scale. *Clinical Rehabilitation* 2001;15(3): 259-65.
- Avasarala JR, Cross AH, Trinkaus K. Comparative assessment of Yale Single Question and Beck Depression Inventory Scale in screening for depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2003;9(3):307-10.
- Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2003;9(4):393-6.
- Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Multiple Sclerosis* 2006;12(2):209-14.
- Feinstein A, O'Connor P, Gray T, et al. The effects of anxiety and psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999;5:323-6.
- Feinstein A, Feinstein K, Gray T, O'Connor P. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997;54(9):1116-21.
- Galeazzi GM. Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: Impact of disability and interferon beta therapy. *Neurological Sciences* 2005;26(4):255-62.

- Honarmand K, Feinstein A. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2009;15(12):1518-24.
- Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, et al. Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2003;9:397-403.
- Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Beutler L, Gatto N, Langan MK. Identification of Beck Depression Inventory items related to multiple sclerosis. *J Behav Med* 1997;20(4):407-14.
- Mohr DC, Hart SL, Julian L, Tasch ES. Screening for depression among patients with multiple sclerosis: two questions may be enough. *Multiple Sclerosis* 2007;13(2):215-19.
- Patten SB, Fridhandler S, Beck CA, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Multiple Sclerosis* 2003;9(6):616-20.
- Pfennings LE, Van der Ploeg HM, Cohen L, Bramsen I, Polman CH, Lankhorst GJ, et al. A health-related quality of life questionnaire for multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 1999;100(3):148-55.
- Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46(3):628-32.
- Schubert DS, Foliat RH. Increased depression in multiple sclerosis patients. A meta-analysis. *Psychosomatics* 1993;34(2):124-30.
- Smith RA, Berg JE, Pope LE, Callahan JD, Wynn D, Thisted RA. Validation of the CNS emotional lability scale for pseudobulbar affect (pathological laughing and crying) in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2004;10(6):679-85.
- Sullivan MJ, Weinshenker B, Mikail S, Bishop SR. Screening for major depression in the early stages of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1995;22(3):228-31.
- Vahter L, Kreegipuu M, Talvik T, Gross-Paju K. One question as a screening instrument for depression in people with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* 2007;21(5):460-64.
- Verdier-Taillefer MH, Gourlet V, Fuhrer R, Alperovitch A. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies-Depression scale in multiple sclerosis. *Neuroepidemiol* 2001;20(4):262-7.
- Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994;36. Suppl:S6-11.
- Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001;248:416-21.

5 Behandeling van de gevolgen

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 participatieniveau, vermoeidheid, conditieverlies, cognitieverlies en psychosociale problemen. Andere gevolgen van MS worden niet in deze richtlijn besproken.

5.1 Behandeling van problemen bij activiteiten en participatie

Inleiding

Deze paragraaf geeft antwoord op de volgende uitgangsvraag:

1. Welke behandelmethode heeft de voorkeur bij problemen bij activiteiten en participatie bij mensen met MS en wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

Literatuurselectie

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-tekstbeoordeling 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 revalidatiebehandelingen (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 zelf-zorgprogramma, 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 arbeidsparticipatie wordt verwezen naar hoofdstuk 6.

Samenvatting van de 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) geïncludeerd 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 schoenen en instrumentmakers en activiteitenbegeleiding of arbeidstherapie. Onderscheid werd gemaakt tussen setting (klinisch, poliklinisch en aan huis), hoge (ten minste twee disciplines, minimaal 30 minuten per sessie, 2-3 uur per dag, ten minste 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 5.1. Een meta-analyse was niet mogelijk door de diversiteit in uitkomstmaten.

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);

Tabel 5.1 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 poliklinische MDR C: standaard zorg	
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 t.a.v. gezondheidsbevorderende maatregelen = persoonlijke support =, self-efficacy (SRAHP) ↑, gezondheidsbevorderend gedrag (HPLP-II) ↑, SF36 mental health ↑, SF36 bodily pain ↑
Guangenti-Tax 2000	P: 73 patiënt-mantelzorg-eenheden F: 12 maanden	I: laag-intensieve MS-groeps-behandeling 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-upduur; I: interventie; C: controle conditie; A: activiteitsniveau; P: participatieniveau; ↑: verbetering t.o.v. controlegroep, =: geen verschil tussen groepen.

MDR: multidisciplinaire revalidatie; FIM: Functional Independence Measure; LHS: London Handicap Scale; GNDS: Guy's Neurological Disability Scale; ISS: Incapacity Status Scale; FSS: Fatigue Severity Scale; SF36: Medical Outcome Study Short Form 36 items; FIS: Fatigue Impact Scale; SET: Tempelaar Social Experiences Checklist; RIC-FAS: Rehabilitation Institute of Chicago Functional Assessment Scale; MSQOL-54: MS quality of life scale 54 items

- 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 activiteiten-niveau en kwaliteit van leven. Tabel 5.2 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 activiteiten-niveau (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 5.2 Best evidence-synthese

	Uitkomstmaat	Meetinstrument
Sterk bewijs	Activiteiten voor mobiliteit	Rivermead Mobility Index, timed transfer, balance time en walking cadence
Matig bewijs	Hand- en armgebruik	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 oefentherapie 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 geïncludeerd door Asano (2009). De interventies bestonden uit aerobe of non-aerobe krachttoefeningen, 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.

Conclusies

Revalidatieprogramma's

Niveau 1 Het is waarschijnlijk dat klinische multidisciplinaire revalidatie ten minste een positief korte termijn effect heeft op het activiteiten- en participatieniveau.

A2 Freeman 1997, Craig 2003

A2 Khan 2008

Niveau 1 Er zijn aanwijzingen dat hoog-intensieve poliklinische revalidatie een positief effect heeft op het activiteitsniveau en de kwaliteit van leven.

A2 Khan 2008, Patti 2002, Patti 2003

Niveau 2 Er zijn aanwijzingen dat laag-intensieve revalidatie en thuisrevalidatie leiden tot verbetering van de kwaliteit van leven, maar niet tot verbetering van het activiteitsniveau.

A2 Khan 2008

B Pozzilli 2002, Stuifbergen 2003, DiFabio 1997, DiFabio 1998

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat laag-intensieve revalidatie leidt tot verbetering van de algemene gezondheid en sociale activiteiten voor mantelzorgers.

B Guagenti-Tax 2000

Oefentherapie

Niveau 1 Het is waarschijnlijk dat oefentherapie een positief effect heeft op het activiteitsniveau (met name mobiliteit).

A2 Rietberg 2005, Snook 2009

B Asano 2009, Beer 2008

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat het effect van oefentherapie groter is indien de oefeningen worden gedaan met supervisie.

A2 Snook 2009

B Barret 2009

Niveau 2 Het is niet aangetoond dat een bepaald type oefentherapie de voorkeur heeft.

A2 Rietberg 2005

Overige 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 eerstelijnsfysiotherapie, 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 revalidatiebehandeling dienen afspraken gemaakt te worden over deze afstemming.

Voor activiteiten en participatie bij MS zijn ook kwaliteitscriteria MS-zorg vanuit patiënten-perspectief geformuleerd, zoals weergegeven in paragraaf 7.6.

Aanbevelingen

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

Literatuur

- Asano M, Dawes DJ, Arafah A, Moriello C, Mayo NE, Asano M, et al. 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* 2009;15(4):412-21.
- Barrett CL, Mann GE, Taylor PN, Strike P, Barrett CL, Mann GE, et al. A randomized trial to investigate the effects of functional electrical stimulation and therapeutic exercise on walking performance for people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2009;15(4):493-504.
- Beer S, Aschbacher B, Manoglou D, Gamper E, Kool J, Kesselring J, et al. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. *Multiple Sclerosis* 2008;14(2):231-6.
- Bombardier CH, Cuniffe M, Wadhvani R, Gibbons LE, Blake KD, Kraft GH, et al. The efficacy of telephone counseling for health promotion in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2008;89(10):1849-56.
- Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;Apr 18(2):CD006036.
- Khan F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ, Khan F, Pallant JF, et al. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008;79(11):1230-5.
- McClurg D, Ashe RG, Lowe-Strong AS. Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis – a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(3):231-7.
- Nilsagård Y, Denison E, Gunnarsson L. Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis – a randomized trial. *Disability & Rehabilitation: Assistive Technology* 2006;1(4):225-33.
- NASA/MS Cooling study Group. Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, et al. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003;60(12):1955-60.
- O'Hara L, Cadbury H, De SL, Ide L, O'Hara L, Cadbury H, et al. Evaluation of the effectiveness of professionally guided self-care for people with multiple sclerosis living in the community: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2002;16(2):119-28.
- Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G, Rietberg MB, Brooks D, et al. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(1):CD003980.
- Snook EM, Motl RW, Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabilitation & Neural Repair* 2009;23(2):108-16.
- Vaney CH. 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* 2004;10(4):417-24.

5.2 Behandeling van cognitieve stoornissen

Inleiding

Cognitieve stoornissen komen regelmatig voor bij mensen met MS. In deze paragraaf wordt besproken hoe de behandeling hiervan kan plaatsvinden op basis van beantwoording van de volgende uitgangsvraag:

1. Welke behandelmethode heeft de voorkeur bij cognitieve stoornissen bij mensen met MS en wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

Voor de behandeling van cognitieve stoornissen bij mensen bij MS zijn er twee benaderingen: de niet-medicamenteuze behandeling (cognitieve revalidatie) en de medicamenteuze behandeling.

Cognitieve revalidatie

Literatuurselectie

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

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

Samenvatting van de literatuur

In een overzichtsartikel van Chiaravallotti uit 2008 wordt de kennis beschreven van cognitieve problematiek bij MS (Chiaravallotti 2008). Aangegeven wordt dat er verschillende revalidatieprogramma's zijn, die zich richten op aandacht- en geheugenproblematiek en dat er grote behoefte is aan onderzoek naar het effect van deze behandelprogramma's. Een uitgebreide review van cognitieve revalidatieprogramma's includeerde 16 studies (O'Brien 2008). In deze review werden per cognitief domein de beschikbare studies beoordeeld en geclassificeerd naar level of evidence (volgens Cicerone 2000 en 2005). Voor het domein "aandacht" bleek weinig evidence beschikbaar. Voor het domein "leren en geheugen" werden in totaal 8 studies geselecteerd. In een goed opgezette trial werd bewijs gevonden voor de effectiviteit van de gemodificeerde "story memory"-techniek, waarmee door middel van visualisatie en verbale context de opslag van informatie

in het langetermijngeheugen wordt ondersteund (Chiaravalloti 2005). Op basis van bewijs uit 2 studies van relatief lagere kwaliteit wordt dit als behandeloptie aanbevolen. Dezelfde interventie, maar dan via een computerprogramma, liet tegenstrijdige effecten zien in 2 studies (O'Brien, 2008), waardoor geen specifieke aanbevelingen konden worden geformuleerd over computerondersteunde geheugentechnieken.

De toepasbaarheid van "self-generation" bij het verbeteren van de uitvoering van alledaagse activiteiten werd getest bij 20 mensen met MS (80% RRMS) en 18 gezonde controlepersonen (Goverover 2008). Er moesten 4 taken worden uitgevoerd: 2 op het gebied van maaltijdbereiding en 2 op het gebied van financieel management. De taken werden geheel voorgeschreven via een zogenoemde "provided condition" (de taak werd beschreven in 12 stappen die op 12 kaartjes gepresenteerd werden), of gedeeltelijk via een zogenoemde "generated condition" (opnieuw 12 kaartjes, maar nu was een woord weggelaten dat door de deelnemer ingevuld diende te worden). De score werd bepaald door het aantal stappen dat herinnerd werd en het kunnen volgen van de correcte volgorde van de stappen. De "recall" werd getest na 30 minuten en na 1 week. De score voor taken die werden aangeleerd in de "generated condition" was significant hoger dan voor taken uitgevoerd in de "provided condition" ($p < 0,01$). De MS-groep en de controlegroep ondervonden voordeel van "generated" versus "provided" informatie. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de MS-groep en de controlegroep in het aantal items dat herinnerd werd.

Er zijn diverse studies naar de effectiviteit van computerprogramma's zoals BrainStim (Vogt 2009), Brain-Gym (Brenk 2008) en RehaCom (Tesar 2005, Solari 2004). Ook cognitieve training op de computer in de thuissituatie is onderzocht (Hildebrandt 2007). Deze cognitieve trainingsprogramma's zorgen voor betere prestaties op tests die een beroep doen op mentale snelheid (Vogt 2009), werkgeheugen (Vogt 2009, Hildebrandt 2007), aandacht (Brenk 2008), geheugen (Brenk 2008, Tesar 2005, Hildebrandt 2007) en executief functioneren (Tesar 2005). De studie van Solari (2004) laat geen verbetering op tests zien. Als sprake is van een effect, dan is dikwijls sprake van een taakspecifieke uitkomstmaat. Aanwijzingen dat dergelijke effecten generaliseren naar het functioneren in het dagelijks leven ontbreken. Er is daarom geen grondslag deze behandelingen aan te bieden in de klinische praktijk.

Conclusies

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat de gemodificeerde “story memory-techniek” effect heeft op het leren en geheugen bij mensen met MS met name in niet-gecomputeriseerde vorm en mensen die mild tot ernstig zijn aangedaan.

A2 O'Brien 2008

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat “self-generation” helpt bij het onthouden van de deeltappen van complexere dagelijkse activiteiten waardoor een verbetering optreedt van de uitvoering ervan.

A2 Goverover 2008

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat cognitieve training via computerprogramma's een significant effect heeft op de prestaties op diverse cognitieve testen, terwijl er over generalisatie naar het functioneren in het dagelijks leven weinig bekend is.

B Vogt 2009, Solari 2004, Brenk 2008, Tesar 2005, Hildebrandt 2007

Overige overwegingen

Hoewel cognitieve stoornissen frequent voorkomen bij mensen met MS en de invloed op de kwaliteit van leven groot is, is er nauwelijks onderzoek gedaan naar de effecten van cognitieve revalidatie in deze populatie. Uit onderzoek in andere hersenletselpopulaties (Cicerone 2005, Richtlijn Cognitieve Revalidatie NAH ZonMw 2010) zijn er aanwijzingen dat training, gericht op het verbeteren van cognitieve functies zelf, zoals het tempo van informatieverwerking, niet zinvol is, omdat er onvoldoende bewijs is voor de generalisatie naar het dagelijkse leven. In de richtlijn wordt compensatoire strategietraining aanbevolen. Dergelijke interventies zijn gericht op het verminderen van de negatieve gevolgen van de stoornissen en niet op het herstellen van de cognitieve functies zelf. Het is aannemelijk dat dergelijke trainingen bij alle patiëntenpopulaties effectief zijn. De in de revalidatie gebruikte protocollen ‘geheugenstrategietraining’, ‘omgaan met tijdsdruk’ en ‘behandeling van executieve functiestoornissen’ kunnen daarom ook worden overwogen bij de groep MS-patiënten.

Voor meer informatie over cognitieve revalidatie:

- Richtlijn Cognitieve Revalidatie ZonMw, 2007.
- neuropsychologische behandeling. Ponds e.a. (2010).
- (Evidence-based) protocollen zijn te verkrijgen via:
www.neuropsychologischebehandeling.nl.

Aanbeveling

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

Medicamenteuze behandeling

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.

Literatuurselectie

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.

Samenvatting van de 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 concentratietest” 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 PASAT 2.0 en 3.0. 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 de 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) werden de veiligheid en effectiviteit van amfetamine onderzocht op cognitief disfunctioneren ($n = 151$ met geobjectiveerde 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 voordat amfetamine aanbevolen kan worden.

Conclusies

Niveau 3 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.

B Christodoulou 2006

C Greene 2000

Niveau 3 Voor rivastigmine werd na 12 weken geen effect gevonden voor geheugenprestaties gemeten met de “Wechsler Memory Scale”.

B Shaygannejad 2008

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat modafinil en methylfenidaat een gunstig effect hebben op de aandacht gemeten met respectievelijk de “D2 concentratietest” en de “Paced auditory serial addition test”.

C Lange 2009, Harel 2009

Niveau2 Er zijn aanwijzingen dat pemoline en amantadine niet meer effect lijken te hebben dan placebo-effect op aandacht, verbaal geheugen en psychomotorische snelheid bij vermoeidheidsklachten gemeten met de “Digit symbol modalities test”.

A2 Geisler 1996

Niveau2 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.

A2 Morrow 2009

Overige 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, multicenterstudie 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 is met die van 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.

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.

Literatuur

- Brenk A, Laun K, Haase CG. Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2008;60(6):304-9.
- Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis* 2005;11(1): 58-68.
- Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-51.
- Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE, Krupp LB, et al. Effects of donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006;245(1-2):127-36.
- Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA, Krupp LB, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? *CNS Drugs* 2008;22(2):87-97.
- Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JE, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-92.
- Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1596-615.
- Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB, et al. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53(2): 185-8.
- Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. Self-generation to improve learning and memory of

- functional activities in persons with multiple sclerosis: meal preparation and managing finances. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008 Aug;89(8):1514-21.
- Greene YM, Tariot PN, Wishart H, Cox C, Holt CJ, Schwid S, et al. A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(3):350-6.
- Harel Y, Appleboim N, Lavie M, Achiron A, et al. Single dose of methylphenidate improves cognitive performance in multiple sclerosis patients with impaired attention process. *J Neurol Sci* 2009;276(1-2):38-40.
- Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK, Hoffmann E, Schwarze B, Schwendemann G, et al. Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25(1):33-43.
- Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Pai LY, Muenz LR, et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;Apr 26;76(17):1500-7.
- Lange R, Volkmer M, Heesen C, Liepert J, et al. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 2009;256(4):645-50.
- Morrow SA, Kaushik T, Zarevics P, Erlanger D, Bear MF, Munschauer FE, et al. The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: results of a randomized controlled trial. *J Neurol* 2009;256(7):1095-1102.
- O'Brien A, Chiaravalloti N, Goverover Y, DeLuca J. Evidence-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:761-9.
- Ponds R, van Heugten, Fasotti L & Wekking E. Neuropsychologische behandeling. Amsterdam: Boom. 2010.
- Richtlijn Probleemgedrag met herziene medicatieparagraaf 2008. <http://verenso.artsennet.nl/Artikel/Herziene-richtlijn-Probleemgedrag-en-MDC-werken-aan-Probleemgedrag.htm>
- Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zanjani HA, Zakizade N. Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2008;35(4):476-81.
- Solari A, Motta A, Mendozzi L, Pucci E, Forni M, Mancardi G, et al. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J Neurol Sci* 2004;222(1-2):99-104.
- Tesar N, Bandion K, Baumhackl U. Efficacy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis – a randomised controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117(21-22):747-54.
- Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stocklin M, Gschwind L, Opwis K, et al. Working memory training in patients with multiple sclerosis – comparison of two different training schedules. *Restor Neurol Neurosci* 2009;27(3):225-35.

5.3 Behandeling van vermoeidheid

Inleiding

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

Deze paragraaf beantwoordt de volgende uitgangsvraag:

1. Welke behandelmethode heeft de voorkeur bij vermoeidheid bij mensen met MS en wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

Volgens onderstaande structuur wordt kennis over de effectiviteit van behandelmethoden voor vermoeidheidsklachten bij mensen met MS uitgewerkt (Branas 2000, Chaudhuri 2004):

- Niet medicamenteus:
 1. aerobe training; dit wordt in deze paragraaf niet verder besproken;
 2. cognitieve en gedragsmatige en ergonomische interventies (onder andere energie-managementtechnieken, cognitieve gedragstherapie);
 3. fysiologische interventies (koelen kerntemperatuur lichaam).
- Medicamenteus: amantadine, modafinil, pemoline en kaliumkanaalblokkerende medicijnen.

Niet-medicamenteuze behandeling

Literatuurselectie

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

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

Samenvatting van de literatuur

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

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

Een andere niet-medicamenteuze vergelijkbare interventie tegen vermoeidheid bij mensen met MS is een ‘Energy Conservation’ (EC)-cursus. Voorbeelden van EC-strategieën zijn het rusten, delegeren en prioriteren van activiteiten, het lichaam efficiënt gebruiken en hulpmiddelen gebruiken om energie te besparen (Mathiowetz 2005). Packer et al. (1995) hebben een community-based EC-cursus ontwikkeld van 2 uur per week gedurende 6 weken. Uit een RCT met een cross-over design ($n = 169$, gemiddelde leeftijd: 48 jaar, 140 vrouwen) is gebleken dat deze EC-cursus leidt tot vermindering van de vermoeidheid op de FIS-schaal ($p < 0,005$) (Mathiowetz 2005). Uit een follow-up van een jaar na deze studie blijkt dat de EC-cursus ook op lange termijn effectief is tegen vermoeidheid (Mathiowetz 2007). De cognitieve subschaal laat het sterkste effect zien en is als enige significant verschillend bij een tweede level analyse waarin de directe scores en na 13 weken vergeleken worden met een jaar later ($p = 0,0068$). Indien de directe scores en na 7 weken worden vergeleken met een jaar later zijn alle subschalen significant verschillend ($p < 0,0001$).

Van Kessel et al. vergeleken in een RCT met 72 MS-patiënten met vermoeidheidsklachten de effecten van acht wekelijkse sessies van cognitieve gedragstherapie (CGT) met relaxatie training (RT). De CGT-interventie bestond uit het geven van adviezen ten aanzien van belasting/belastbaarheid (activiteitenregulatie), slapen en slaaphygiëne en het opsporen en veranderen van negatieve gedachten over de ziekte en de vermoeidheidsklachten. In beide groepen trad verbetering op. In de CGT groep trad meer afname op van vermoeidheid gedurende 8 maanden dan in de RT groep (effectsize van 3,03 versus 1,83) (Van Kessel 2008).

Koelpakken

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar het effect van koeltherapieën, waaronder het dragen van een koelpak voor de behandeling van vermoeidheidsklachten bij mensen met MS. Een RCT met een cross-over design ($n = 84$) waarin mensen met MS koelpakken (Liquid Cooling Garment) met een lage ($12,7^{\circ}\text{C}$) of een hoge ($21,1^{\circ}\text{C}$) temperatuur dragen, toont aan dat een koelpak acute (na een week) en langdurige effecten (een maand later) kan hebben (NASA/MS Cooling Study Group 2003). Vermoeidheid werd gemeten aan de hand van de subjectieve MFIS-schaal en de Rochester Fatigue Diary (RFD). Beide schalen toonden een significant verschil ($p < 0,0001$) aan tussen de groepen, ten gunste van de groep met een koelpak. Ook gaf het dragen van het koelpak significante effecten ($p < 0,0001$) op de energie, kracht en conditie gemeten aan de hand van de Likert-schaal. Een kanttekening hierbij is dat de deelnemers niet geblindeerd konden worden (NASA/MS Cooling Study Group 2003).

In de andere RCT ($n = 43$, gem. vrouw, gem. leeftijd: 42 jaar) waarin op 1 dag, 4 maal 45 minuten een koelvest werd aangetrokken, is gekeken naar de subjectieve ervaren vermoeidheid direct voor en direct na de interventie op basis van de VAS-schaal (Nilsa-gard 2006). Uit de VAS-schaal bleek een significant verschil tussen de placebo en de interventiegroep ($p < 0,001$); na de studieperiode bleken van de 43 deelnemers uit de placebogroep 7 deelnemers zich meer moe te voelen en 2 minder. Van de 42 uit de interventiegroep voelden 3 deelnemers zich meer moe en 24 zich minder moe.

Conclusies

Niveau 2 Er zijn aanwijzingen dat de MFMP (gecombineerde interventies gericht op het hanteren van de vermoeidheid en het reduceren van het energieverbruik) niet leidt tot een significante vermoeidheidsreductie (MFIS) vergeleken met algemene adviezen.

A2 Kos 2007

Niveau 1 Het is waarschijnlijk dat een energie conservation (EC)-cursus leidt tot vermindering van vermoeidheid (FIS).

A2 Mathiowetz 2005, 2007

Niveau 2 Er zijn aanwijzingen dat 8 wekelijkse sessies van cognitieve gedragstherapie (CGT) of relaxatietraining (RT) verbetering geeft van vermoeidheidsklachten, met een groter effect in de CGT-groep ten opzichte van de RT-groep na 8 maanden.

A2 Van Kessel 2008

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat een koelpak/koelvest korte tijd (uren tot dagen) voor vermindering van de ervaren vermoeidheid kan zorgen bij mensen met MS, waarbij de vermoeidheid toeneemt met toename van de temperatuur.

B NASA/MS Cooling Study Group 2003

A2 Nilsagard 2006

Overige overwegingen

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

In de literatuur worden verschillende interventies (vanuit verschillende disciplines) genoemd om vermoeidheid te behandelen: farmacologische behandeling, aerobe training en koelen van de lichaamstemperatuur. Behandeling omvat vaak een combinatie van interventies (en strategieën), hoewel het bewijs voor de effectiviteit van de afzonderlijke interventie en combinaties (strategie) hiervan mager is. Door fysieke training verbeteren mensen met MS op kracht en conditie en kwaliteit van leven, maar het effect op vermoeidheid is niet vastgesteld.

Cognitief-gedragsmatige behandeling, bijvoorbeeld energieconservatie strategieën en copingstrategieën lijken te helpen bij het beter (leren) omgaan met vermoeidheid. Hierbij is het nadeel van bijwerkingen nagenoeg afwezig. Voorbeelden van deze strategieën omvatten: ergonomische adviezen, analyse en aanpassing van activiteiten/ levensstijl, het stellen van prioriteiten en uitbalanceren van activiteiten en rustpatroon. Dergelijke gedragsmatige adviezen zijn ook onderdeel van de door Van Kessel (2008) onderzochte cognitief gedragsmatige interventie en van de Energy Conservation-cursus van Packer (Mathiowetz 2005, 2007). Hoewel cognitieve gedragstherapie zijn nut heeft bewezen bij andere patiëntengroepen met chronische vermoeidheidsklachten, zoals vermoeidheid na kanker (Gielissen 2006, Young 2006, Donovan 2007, Gielissen 2007), is de evidentie bij MS zeer beperkt.

Aanbevelingen

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

Medicamenteuze behandeling

Literatuurselectie

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

Later werd nog een recent review artikel over Modafinil toegevoegd (Brown 2010). In totaal zijn er dus twee studies en 2 systematische reviews gebruikt voor de wetenschappelijk onderbouwing van de vraag welke medicatie gebruikt kan worden voor vermoeidheid bij mensen met MS.

Samenvatting van de literatuur

Uit een systematisch Cochrane-review naar het effect van amantadine voor vermoeidheid bij mensen met MS kwamen vijf trials uit de jaren '80 en '90 ($n = 272$, 10-115) naar voren: vier cross-over en één parallelle trial (Branas 2007). Alle studies uit de systematische

review van Branas (2007) zijn van een lage methodologische kwaliteit en het is niet mogelijk ze samen te voegen door te grote heterogeniteit in interventies en uitkomstmaten en missende data.

Drie van de vier cross-over trials lieten een kleine voorkeur voor amantadine zien, vergeleken met een placebo. De trial van CMSRG (1987), waar 35 van de 115 deelnemers de voorkeur hadden voor amantadine (ten opzichte van 18 placebo, 28 geen voorkeur, 5 wash-out-fase, 19 drop-outs). In de trial van Rosenberg (1988) gaven zes van de tien deelnemers een voorkeur en drie geen voorkeur aan voor amantadine. De onderzoeksgroep van Cohen (1989) vond bij acht van de 29 deelnemers een voorkeur voor amantadine, vier voor placebo en bij tien deelnemers geen voorkeur. Zeven deelnemers konden niet in de analyses meegenomen worden. De studie van Tomassini et al. (2004) vonden geen subjectieve verbetering bij gebruik van amantadine; er was bovendien een hoog aantal dropouts (vijf van de achttien).

De studie van Krupp et al. (1995) waar, naast amantadine het effect van pemoline is onderzocht, laat voor de primaire uitkomstmaat geen significant verschil zien tussen de amantadinegroep en de placebogroep. Wel geeft amantadine een beter resultaat dan pemoline in deze studie: de MS-FS is namelijk significant verschillend na gebruik van amantadine versus placebo ($p = 0,037$). Gemiddeld 40% (variërend van 10% tot 57%) van de amantadinegroep ervoer milde bijwerkingen ten opzichte van 35% van de placebogroep (een voor zo ver bekend geen significant verschil) (Branas 2007). Bij gebruik van pemoline werden geen significante verschillen gevonden ($p > 0,39$).

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

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

Een andere, kleinere RCT ($n = 19$) met Modafinil liet een significante verbetering zien op vermoeidheid (FSS) in de interventiegroep. Bijwerkingen werden niet gerapporteerd.

In een recente review (Brown 2010) werd dan ook geconcludeerd dat deze 2 RCT's geen eenduidig effect van Modafinil laten zien. Ongecontroleerde studies laten een gunstig effect (al dan niet tijdelijk) van Modafinil op vermoeidheid zien.

Conclusies

Niveau 2* Het is waarschijnlijk dat amantadine verbetering van MS-gerelateerde vermoeidheid geeft.

A2 Weinshenker 1992, Branas 2007

Niveau 2* Het is waarschijnlijk dat pemoline niet effectief is tegen MS-gerelateerde vermoeidheid.

A2 Weinshenker 1992, Branas 2007

Niveau 3 Het is onduidelijk of behandeling met modafinil gunstig effect heeft op vermoeidheid bij MS.

B Brown, 2010

* Niveau verlaagd vanwege de kwaliteit van de studies

Overige overwegingen

Het bewijs voor de effectiviteit van farmacologische behandeling (amantadine, pemoline, modafinil, aminopyridine) is onvoldoende vastgesteld voor vermoeidheid. In de klinische praktijk is de ervaring dat slechts een deel van de vermoeide mensen met MS er baat bij heeft. Daarnaast zijn er bijwerkingen van deze medicatie (bijvoorbeeld inslaapproblemen bij amantadine).

De beperkte bewijskracht ten aanzien van biologisch georiënteerde/farmacologische behandelingen van vermoeidheid geeft ruimte voor andere benaderingen. Ook daar is de bewijskracht beperkt, maar is het eventuele nadeel van bijwerkingen van medicatie afwezig.

Aanbeveling

Het is te overwegen amantadine of modafinil te gebruiken als proefbehandeling in de behandeling van vermoeidheid bij mensen met MS nadat een aantal logische oorzaken van vermoeidheid en vermoeibaarheid zijn uitgesloten.

Literatuur

- Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:691-724.
- Bol Y. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: A review. *Journal of Psychosomatic Research* 2009;66(1):3-11.
- Bol Y, Duits AA, Lousberg R, Hupperts RM, Lacroix MH, Verhey FR, et al. Fatigue and physical disability in patients with multiple sclerosis: a structural equation modeling approach. *J Behav Med* 2010;Oct;33(5):355-63.
- Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C, Branas P, et al. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment* 2000;4(27):1-61.
- Brown JN, Howard CA, Kemp DW. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother*. 2010 Jun;44(6):1098-103. Epub 2010 May 4.
- Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004;363(9413):978-88.
- Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 248, 2001:174-9.
- Crawford JD, McIvor GP. Stress management for multiple sclerosis patients. *Psychol Rep* 1987;61:423-9.
- Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Munster P, Jacobsen PB. Utility of a cognitive-behavioral model to predict fatigue following breast cancer treatment. *Health Psychol* 2007;26:464-72.
- Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: long-term follow-up. *Br J Cancer* 2007;97:612-8.
- Gielissen MF, Verhagen S, Witjes F, Bleijenberg G. Effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behavior therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:4882-7.
- Van Kessel K, Moss-Morris R. Understanding multiple sclerosis fatigue: a synthesis of biological and psychological factors. *J Psychosom Res* 2006;61:583-5.
- Van Kessel K, Moss-Morris R, Willoughby E, Chalder T, Johnson MH, Robinson E. A Randomized Controlled Trial of Cognitive Behavior Therapy for Multiple Sclerosis Fatigue. *Psychosom Med* 2008;70:205-13.
- Kos D, Duportail M, D'hooghe M, Nagels G, Kerckhofs E, Kos D, et al. Multidisciplinary fatigue management programme in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis* 2007;13(8):996-1003.
- Kumar R, Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. *Drugs* 2008;68(13):1803-39.
- Lee D, Newell R, Ziegler L, Topping A. Treatment of fatigue in multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *International Journal of Nursing Practice* 2008;14(2):81-93.
- Littleton ET, Hobart JC, Palace J. Modafinil for multiple sclerosis fatigue: does it work? *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Jan;112(1):29-31.
- Mathiowetz VG, Matuska KM, Finlayson ML, Luo P, Chen HY, Mathiowetz VG, et al. One-year follow-up to a randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with

- multiple sclerosis. *International Journal of Rehabilitation Research* 2007;30(4):305-13.
- Mohr DC, Hart, SL, Goldberg, A. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosom Med* 2003;65:542-7.
- Neill J, Belan I, Ried K, Neill J, Belan I, Ried K. Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing* 2006;56(6):617-35.
- Nilsagard Y, Denison E, Gunnarsson L. Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis – a randomized trial. *Disability & Rehabilitation: Assistive Technology* 2006;1(4):225-33.
- Patrick E, Christodoulou C, Krupp L (2009). Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 15:258-61.
- Pucci E, Branas P. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 [1].
- Rosenberg JH, Shafor R, Rosenberg JH, Shafor R. Fatigue in multiple sclerosis: a rational approach to evaluation and treatment. [Review] [31 refs]. *Current Neurology & Neuroscience Reports* 2005;5(2):140-6.
- Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, et al. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003; 60(12):1955-60.
- Skerrett TN, Moss-Morris R. Fatigue and social impairment in multiple sclerosis: The role of patients' cognitive and behavioral responses to their symptoms. *J Psychosom Res* 2006;61:587-93.
- Smith C, Hale L. The effects of non-pharmacological interventions on fatigue in four chronic illness conditions: a critical review. *Physical Therapy Reviews* 12(4):324-34.
- Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005;Apr 12;64(7):1139-43.
- Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006;12:481-6.
- Strober LB, Arnett, PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005;20:631-46.
- Vanage SM, Gilbertson KK, Mathiowetz V, Vanage SM, Gilbertson KK, Mathiowetz V. Effects of an energy conservation course on fatigue impact for persons with progressive multiple sclerosis. *American Journal of Occupational Therapy* 2003;57(3):315-23.
- Weinshenker BG, Penman M, Bass B. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992;Aug;42(8):1468-71.
- Young KE, White CA. The prevalence and moderators of fatigue in people who have been successfully treated for cancer. *J Psychosom Res* 2006;60:29-38.

5.4 Behandeling van conditieverlies

Inleiding

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. Vooral nog is de meest geaccepteerde gedachte dat een gezonde vorm van beweging geen invloed heeft op het verloop van de ziekte. Wel kunnen vormen van regelmatig bewegen dus een (tijdelijk) effect hebben op de gevolgen (de symptomen) van MS. De positieve invloed van gezond bewegen bij mensen met MS is onder te verdelen in algemene en ziektegebonden effecten. Onder algemene effecten worden gevolgen van bewegen verstaan, die ook optreden bij mensen zonder MS. Dit zijn bijvoorbeeld verbetering van conditie, spierkracht, balans en coördinatie, maar ook verbetering van psychogene factoren, zoals welbevinden, stemming en zelfverzekerdheid. Ziektegebonden effecten hebben betrekking op MS. Het betreft hier de positieve effecten van gezond bewegen op de gevolgen van MS, zoals vermindering van vermoeidheid, spasme of blaasproblemen.

Deze paragraaf geeft antwoord op de volgende uitgangsvraag:

1. Welke behandelmethode heeft de voorkeur bij conditieproblemen bij mensen met MS en wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

Een belangrijk doel van revalidatie voor mensen met MS is optimalisatie van het activiteiten- en participatieniveau en optimalisatie van zelfstandigheid. Zolang er geen effectieve behandeling van MS is, blijven symptomatische en ondersteunende therapieën 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.

Literatuurselectie

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.

Samenvatting van de literatuur

Koelvest

In een RCT ($n = 43$, 30 vrouwen, 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-waarden waren bij beide testen 0,002 of lager; de 30 meter test toonde het grootste verschil aan ($p < 0,001$).

Ademspiertraining

In een RCT (Klebeck 2003) zijn vijftien mensen met MS met een EDSS-score hoger dan 6,5 geïncludeerd 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 PI-max (lucht die men maximaal inneemt) is verhoogd van 42 naar 67 ($p < 0,008$) en de PE-max (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 PI-max na 10 weken nog significant verbeterd vergeleken met de controlegroep ($p < 0,01$) en blijft ten minste 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 PE-max (maximale expiratory pressure) significant verbeterd in de interventiegroep na de training vergeleken met de baseline meting ($p = 0,0066$). De PImax en vermoeidheidsschalen 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

beknorte 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 ten minste 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 threshold, forced vital capacity (FVC), maximum power output van de bovenste en onderste extremiteiten, work load en de graded exercise time (GET). Niet-significante uitkomsten waren: 2MWT, manier van lopen en gripkracht. De VO₂-max 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, VO₂-piek en de kracht van de knie-extensoren.

Conclusies

Niveau 2 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.

A2 Nilsagard 2006

Niveau 1 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.

A2 Klefbeck 2003, Mutluay 2007

Niveau 2 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.

A2 Mutluay 2007

Niveau 2 Er zijn aanwijzingen dat weerstandstraining (8 weken, alleen gericht op de lagere extremiteiten) leidt tot verbetering van de spierkracht van het been.

A2 De Bolt 2004

Niveau 2 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).

A2 Harvey 1999

Niveau 2 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.

A2 Dalgas 2009

Niveau 1 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.

A2 Van den Berg 2006, Hamburg Group 2004, Mostert 2002, Petajan 1996, Schapiro 1998

Niveau 2 Het effect van een training op het uithoudingsvermogen, gemeten in VO₂-max bij mensen met MS, is niet eenduidig.

A2 *Petajan 1996, Hamburg Group 2004, Mostert 2002*

Niveau 2 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, VO₂-piek en de kracht van de knie-extensoren.

A2 *Masku Group 2004*

Overige 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 dagelijkse 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.

Aanbevelingen

1. 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.
2. Aanbevolen wordt om bij beperkte lichamelijke mogelijkheden de patiënt met MS te helpen bij het zoeken naar (aangepaste) mogelijkheden tot sportief bewegen. Voor een groot deel van de patiënten met MS zijn deze mogelijkheden aanwezig.
3. Aanbevolen wordt sportief bewegen ook 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.

4. Aanbevolen wordt bij het opstellen van een programma voor sportief bewegen rekening te houden met een rustige opbouw, het voorkomen van piekbelastingen, het afwisselen van perioden van inspanning en 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 langere tijd bewegen met submaximale intensiteit.
5. Wanneer een persoon geen problemen ondervindt tijdens sportief bewegen is regelmatig evaluatie niet direct nodig. Wanneer wel problemen optreden kan de frequentie van evalueren omhooggebracht worden.

Literatuur

- Costello E, Raivel K, Wilson R. The effects of a twelve-week home walking program on cardiovascular parameters and fatigue perception of individuals with multiple sclerosis: a pilot study. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal* 2009;20(1):5-12.
- Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Multiple Sclerosis* 2008;Jan;14(1):35-53.
- Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73(18):1478-84.
- Gallien P, Nicolas B, Robineau S, Pétrilli S, Houedakor J, Durufle A. Physical training and multiple sclerosis. *Ann Readapt Med Phys.* 2007;Jul;50(6):369-76.
- Klebeck B, Hamrah NJ, Klebeck B, Hamrah Nedjad J. Effect of inspiratory muscle training in patients with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2003;84(7): 994-9.
- Motl RW, Gosney JL, Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis* 2008;14(1):129-35.
- Mutluay FK, Demir R, Ozyilmaz S, Caglar AT, Altintas A, Gurses HN. Breathing-enhanced upper extremity exercises for patients with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* 2007;21(7):595-602.
- Nilsagard Y, Denison E, Gunnarsson L. Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis – a randomized trial. *Disability & Rehabilitation: Assistive Technology* 2006;1(4):225-33.
- Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zalisova M, Foubikova B, Martinkova P, et al. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006;12(2):227-34.
- Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G, Rietberg MB, Brooks D, et al. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1):CD003980. 1469-493X 2005.
- Sutherland G, Andersen MB. Exercise and multiple sclerosis: physiological, psychological, and quality of life issues. *J Sports Med Phys Fitness.* 2001;Dec;41(4):421-32.

5.5 Behandeling van psychische en psychosociale problemen

Inleiding

In het hoofdstuk over het screenen van psychische en psychosociale problemen is vastgesteld dat deze onvoldoende herkend worden door het professionele circuit.

Deze paragraaf gaat in op de vraag hoe de behandeling van dergelijke klachten het meest effectief kan worden uitgevoerd op basis van de volgende uitgangsvraag:

1. Welke behandelmethode heeft de voorkeur bij psychische problemen bij mensen met MS, wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

Literatuurselectie

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 zelfredzaamheid en depressie (Barlow 2009).

Samenvatting van de 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 (BDI) 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 extrapyramidale 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.

Conclusies

Niveau 3 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.

B Forman 2010

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

A2 Beckner 2010

Niveau 3 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.

B Hart 2005

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat er geen significant verschil is tussen psychotherapie en anti-depressiva in het effect op depressieve stoornissen bij mensen met MS.

A2 Mohr 1999

Niveau 2 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.

A2 Mohr 1999

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat een standaardbehandeling met psychofarmaca bij mensen met MS even effectief is als bij mensen zonder MS.

A2 Van Rooij 2003

Niveau 2 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.

A2 Van Rooij 2003

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat dextrometorphan/quinidine 30 mg/ 30 mg 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.

A2 Panitch 2006

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat bij gebruik van dextrometorphan/quinidine 30 mg/ 30 mg bij mensen met MS significant vaker duizeligheid optreedt in vergelijking tot placebo.

A2 Panitch 2006

Overige 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/-huilen een gunstig effect gevonden van de combinatie dextrometorphan/quinidine 30mg/30mg op het aantal episoden van dwanglachen/-huilen en kwaliteit van leven. In Nederland zijn SSRI's het 1e keuze middel. In de werkgroep werd tevens gemeld dat er nogal forse bijwerkingen zijn bij dextrometorphan/quinidine 30 mg/30 mg, 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 paragraaf 7.6.

Aanbevelingen

1. 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 behandelingseffect van de verschillende middelen geen verschil is met personen zonder MS.
2. Aanbevolen wordt om bij het voorschrijven van psychofarmaca nadrukkelijk rekening te houden met mogelijke bijwerkingen en het verschil in functioneren voor de start en gedurende de voorschrijfperiode van psychofarmaca vast te leggen. Wees bedacht op de extrapyramidale bijwerkingen. Medebehandeling danwel verwijzing naar een psychiater dient hierbij overwogen te worden.
3. Aanbevolen wordt om, gezien de complexiteit van het veranderend levensperspectief en de psychiatrische comorbiditeit, 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.

Literatuur

- Barlow J, Turner A, Edwards R, Gilchrist M. A randomised controlled trial of lay-led self-management for people with multiple sclerosis. *Patient Education & Counseling* 2009;77(1):81-9.
- Beckner V, Howard I, Vella L, Mohr D. Telephone-administered psychotherapy for depression in ms patients: Moderating role of social support. *J Behav Med* 2010;33(1):47-59.
- Forman A, Lincoln N. Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehab* 2010;24(3):211-21.
- Hart S, Fonareva I, Merluzzi N, Mohr D. Treatment for depression and its relationship to improvement in quality of life and psychological well-being in multiple sclerosis patients. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care & Rehabilitation* 2005;14(3):695-703.
- Mohr DC. Treatment of depression in multiple sclerosis: Review and meta-analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice* 1999;6(1):1-9.
- Mohr DC, Hart SL, Fonareva I, Tasch ES. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Multiple Sclerosis* 2006;12(2):204-8.
- Panitch HS, Thisted RA, Smith RA, Wynn DR, Wymer JP, Achiron A, et al. Randomized, controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006;59(5):780-7.
- Van Rooij WPA, van Gent EM. The relationship between manic-depressive illness and multiple sclerosis: A literature review. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2003;45(2):75-86.

6 Arbeidsparticipatie

6.1 Inleiding

MS is een chronisch ziekte, die kan leiden tot ernstige beperkingen zowel lichamelijk, cognitief en psychisch. De diagnose wordt meestal gesteld tussen het 20e en 50e levensjaar met een piek rond de leeftijd van 30 jaar, een periode waarin mensen volop actief zijn in het arbeidsproces. De verminderde arbeidsparticipatie onder mensen met MS is aanzienlijk, oplopend tot meer dan 80% (Busche 2003, Solari 2001, Johnson 2004). Volgens cijfers van het UWV was MS in 2009 de primaire diagnose bij 502 van de in totaal 41.000 Wet Inkomen en Arbeid (WIA) aanvragen (1,2%). Van deze 41.000 aanvragen werd 41% afgewezen; van de aanvragen van mensen met MS werd 14% afgewezen. Bij de diagnose MS was 67% volledig arbeidsongeschikt, waarvan 38% volledig en duurzaam. Voor het totale aantal WIA- aanvragen waren deze percentages respectievelijk 48% en 14%. Maatschappelijke participatie, waaronder functioneren in werk, is een belangrijke pijler van de kwaliteit van leven. Dit geldt ook voor mensen met MS (Boot 2009). Door het wisselend beloop kan de inschatting van de arbeidsmogelijkheden lastig kan zijn. Bovendien is er sprake van moeilijk objectiveerbare klachten, waaronder vermoeidheid en cognitieve problematiek, die de beoordeling van de arbeidsmogelijkheden bemoeilijken.

Dit hoofdstuk geeft antwoord op de volgende uitgangsvragen:

1. Wat zijn de belangrijkste belemmerende en bevorderende factoren die van invloed zijn op de arbeidsmogelijkheden van mensen met MS?
2. Welke hiervan zijn essentieel voor de beoordeling van arbeidsgeschiktheid/ belastbaarheid?
3. Welke interventies kunnen de reïntegratie of participatie bevorderen?

Literatuurselectie

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

voor de beantwoording van vraag 6.4. Voor vraag 6.3 werd geen geschikte literatuur gevonden.

6.2 Belemmerende en bevorderende factoren voor arbeidsparticipatie

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

Samenvatting van de literatuur

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

Ziektespecifieke factoren

Functionele beperkingen

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

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

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

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

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

Type MS en ziekteprogressie

In een prospectieve cohortstudie (n = 79) met een gemiddelde duur van de follow-up van 10 jaar bleek in de multivariate analyse ziektebeloop (relapsing-remitting of progressief beloop) een significante prognostische factor te zijn voor tijd tot stoppen met werken (Grønning 1990). Ook in de studie van Busche (2003) en cross-sectionele studies (Verdier 1995, Sundström 2003) bleek een progressief ziektebeloop significant geassocieerd met een verhoogde kans op niet werken. Mensen met een chronisch-progressieve vorm van MS hebben 62% minder kans op werk dan mensen met een relapsing-remitting vorm van MS (Roessler 20043). In hoeverre in de studies gecorrigeerd is voor EDSS wordt niet duidelijk. In het artikel van Busche wordt aangegeven dat er in gestratificeerde analyses geen interacties werden gevonden tussen de diverse factoren, waarbij de auteurs opmerken dat de power van de resultaten beperkt is door de geringe omvang van de subgroepen. Verslechtering van symptomen in de voorgaande 6 maanden bleek ook een significante voorspeller van verlies van werk (OR 1,41; 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI): 1,11-1,79) in een studie (n = 8122) met een follow-up van 1,5 jaar (Julian 2008).

Cognitieve klachten

Cognitieve problemen, gemeten met een subschaal van de Performance Scale, bleken voorspellend voor het stoppen met werken in een cohort van 8122 mensen met MS die 1,5 jaar gevolgd werden (OR 1,15; 95% BI: 1,04-1,29) (Julian 2008). Afname van cognitieve problemen was een significante voorspellende waarde voor werkhervatting (OR 0,83; 95% BI: 0,71-0,96). In een systematische review van 3 cross-sectionele studies (Beatty 1995, Edgley 1991, Rao 1991) werd geconcludeerd dat verminderd cognitief functioneren potentiële impact heeft op het vermogen tot werken (Pompeii 2005). Hierbij werd de kanttekening geplaatst dat in de studies onvoldoende werd onderzocht welk niveau en type van cognitieve achteruitgang nopen tot het staken van het werken. In de cross-sectionele studie van Roessler (n = 1310) werd het effect van de aanwezigheid van

cognitieve problemen op de werkstatus gekwantificeerd: mensen met cognitieve problemen hadden 49% minder vaak werk dan mensen zonder cognitieve problemen.

Ziekte­duur

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

In de prospectieve cohortstudie van Busche werd op baseline een significant verschil in ziekte­duur gevonden voor mensen met en zonder werk. Een langere ziekte­duur was geassocieerd met meer niet-werkenden (Busche 2003). De ziekte­duur bleek geen significante voorspeller voor niet werken tijdens de follow-upperiode van 2,5 jaar. Dit werd bevestigd in twee andere cohortstudies (Phillips 2006, Julian 2008) en in twee cross-sectionele studies (Smith 2006, Edgley 1991), die geen significant verband vonden tussen ziekte­duur en werkstatus.

Vermoeidheid

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

Medicatiegebruik

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

Werkgerelateerde factoren

Opleidingsduur en -niveau

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

Het opleidingsniveau bleek een significante voorspeller van verlies van werk, waarbij een hoger opleidingsniveau “bescherm” tegen verlies van werk (OR 0,63; 95% BI: 0,51-0,77) (Julian 2008). Het verband tussen opleidingsniveau en werkstatus werd ook in diverse cross-sectionele studies gevonden (Smith 2005, Roessler 2001, Roessler 2004, Beatty 1995). In een kleine prospectieve cohortstudie (n = 96), waarin tweemaal een vragenlijst werd afgenomen met een tussenperiode van gemiddeld 2,5 jaar, kwam het opleidingsniveau niet als significante voorspeller van werkloosheid naar voren (Busche 2003). Ook in de studie van Verdier (1995) bleek geen verband tussen opleiding en werkstatus.

Type werk/werkomgeving

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

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

Demografische factoren

Leeftijd

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

Geslacht

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

Huwelijkse staat

De drie studies die onderzochten of de huwelijkse staat invloed heeft op het hebben van werk bij mensen met MS (Smith 2005, Busche 2003, Jongbloed 1996) vonden geen verband tussen huwelijkse staat en werk tussen werkende en niet-werkende vrouwen met MS.

Persoonsspecifieke factoren (persoonlijkheid, coping stijl en acceptatie)

Hierover is geen relevante literatuur gevonden.

Conclusies

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat de aanwezigheid van beperkingen een belangrijke negatief geassocieerde factor is voor de arbeidsparticipatie van mensen met MS.

A2 *Pompeii 2005*

C *Beatty 1995, Edgley 1991, Jongbloed 1996, O'Connor 2005, Smith 2005, Sundström 2003*

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat een toenemende mate van beperking negatief geassocieerd is met arbeidsparticipatie van mensen met MS.

B *Busche 2003, Julian 2008, Grønning 1990*

C *Sundström 2003, Verdier 1995*

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat een progressief ziekte-type geassocieerd is met een verhoogde kans op stoppen met werken bij mensen met MS.

B *Busche 2003, Grønning 1990*

C *Roessler 2004, Verdier 1995*

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat een langere opleidingsduur en een hoger opleidingsniveau positief geassocieerd zijn met de arbeidsparticipatie van mensen met MS.

B *Julian 2008, Phillips 2006*

C *Beatty 1995, Edgley 1991, Roessler 2001, Smith 2005, Sundström 2003*

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat er een verband bestaat tussen de aanwezigheid van cognitieve problemen en een lagere arbeidsparticipatie bij mensen met MS.

A2 *Pompeii 2005*

B *Julian 2008*

C *Roessler 2004*

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat vermoeidheid een belangrijke reden is voor het stoppen met werken bij mensen met MS.

B *Julian 2008*

C *Jongbloed 1996, Edgley 1991, O'Connor 2005, Smith 2005*

Er is geen eenduidig bewijs voor een relatie tussen leeftijd en werkstatus bij mensen met MS.

B *Busche 2003, Julian 2008, Phillips 2006*

C *Beatty 1995, Jongbloed 1996, O'Connor 2005, Smith 2005, Verdier 1995*

Niveau 2 Het is waarschijnlijk dat geslacht en huwelijkse staat niet geassocieerd zijn met arbeidsparticipatie van mensen met MS.

B Busche 2003, Julian 2008, Phillips 2006

C Smith 2005

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de aard van het werk een rol speelt in de arbeidsdeelname van mensen met MS.

C Verdier 1995

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat begrip van leidinggevenden en collega's, en flexibele of aangepaste werktijden, het behoud van werk positief beïnvloeden.

C Dyck 2000

Overige overwegingen

Arbeidsparticipatie is multifactoriëel bepaald. Uit voorgaand overzicht wordt duidelijk dat er onderzoek is gedaan naar diverse factoren, maar dat het meeste onderzoek zich richt op de minder te beïnvloeden factoren, zoals ziektespecifieke (conclusies 1 t/m 5) of demografische factoren (conclusies 6 en 7).

Uit de hoofdzakelijk cross-sectionele studies komen factoren naar voren die op groepsniveau geassocieerd zijn met wel of niet werken, maar geen voorspellende waarde hebben voor stoppen met werken voor het individu (Pompeii 2005). De bevindingen uit de cross-sectionele studies werden niet altijd bevestigd in longitudinaal onderzoek. Factoren die in longitudinaal onderzoek een voorspellende waarde hadden voor verlies van werk zijn: het hebben van meer functionele beperkingen (Julian 2008, Bussche 2003, Philips 2006), aanwezigheid van vermoeidheid en cognitieve problemen (Julian 2008) en minder opleidingsjaren (Philips 2006). Het is niet mogelijk om per factor een afkappunt te definiëren met betrekking tot werk. De wisselwerking tussen de verschillende belemmerende en bevorderende factoren zal per individu bepalen of arbeidsparticipatie beperkt is of niet.

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

Voor onderstaande overwegingen is gebruik gemaakt van literatuur van divers evidentie niveau en van klinische expertopinie.

Ziektespecifieke factoren

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

Demografische factoren

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

Werkgerelateerde factoren

Werkgerelateerde factoren, die een rol kunnen spelen in de arbeidsparticipatie bij mensen met MS, zijn divers en weinig onderzocht. Deze factoren zijn wel van belang. Juist dit zijn de factoren die te beïnvloeden zijn middels interventies op het gebied van arbeidsparticipatie (Aronson 1997). Werkgerelateerde factoren zijn bijvoorbeeld de aard van het werk (fysiek zwaar werk, manueel precisiewerk), werktijden, mogelijkheid om van baan te veranderen of aangepast werk te verrichten (dus ook de grootte van de organisatie), het gebruik van hulpmiddelen tijdens het werk (De Keyser beschrijft een onderzoek van TNO waaruit blijkt dat 62% van de nog werkende mensen met MS met aanpassingen werkt), begrip en steun van de werkgever en collega's, opleidingsniveau, eigen mogelijkheden, de eisen die het werk en de werkgever stellen (handboek De Keyser, Busche 2003, Gronning 1990, Verdier 1995). De werkgerelateerde factoren bieden aanknopingspunten voor interventies om de arbeidsparticipatie te optimaliseren.

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

Persoonsgebonden factoren

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

het werk te blijven zijn: de manier van coping (kennis over de ziekte, grenzen kennen, gezonde leefstijl, tijd om aan sportbeoefening te doen), de steun vanuit de werkgever en collega's en acceptatie van de ziekte (Detaille 2003). Interventies gericht op psychosociale ondersteuning en begeleiding kunnen een bijdrage leveren in het optimaliseren van de arbeidsparticipatie.

Milde depressieve symptomen zijn geassocieerd met de groep niet-werkenden onder mensen met de relapsing-remittingvorm van MS (Glad 2010). Dit benadrukt de noodzaak voor een optimale werksituatie, met de mogelijkheid te blijven werken in passende werkzaamheden.

Motivatatie

Motivatatie om te werken is een belangrijk item. Hierbij spelen persoonlijke, maar ook sociaalmaatschappelijke en economische factoren een rol, zoals inkomen, sociale voorzieningen, sociale interactie, identiteit, zelfvertrouwen, structuur en betrokkenheid bij de maatschappij (Johnson 2004, Gulick 1997, handboek De Keyser). In Amerikaanse studies bleek dat sociale voorzieningen een belangrijke reden zijn om te werken, echter de situatie voor Nederland is niet vergelijkbaar.

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

Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan om bij mensen met MS een individuele analyse te doen van bevorderende en belemmerende factoren met betrekking tot arbeidsparticipatie:

Beoordeel de ziektespecifieke factoren en ga na of deze adequaat behandeld worden. Analyseer werkgerelateerde factoren.

Analyseer de persoonlijkheidskenmerken en copingstijl van de cliënt en in welke fase van acceptatie hij of zij zich bevindt. Beoordeel of deze extra aandacht behoeven.

Ga na wat voor de cliënt de motivaties waren en zijn om te werken. Maak een individueel plan op maat in overleg met de patiënt en de werkgever.

6.3 De beoordeling van arbeidsbelastbaarheid

Samenvatting van de literatuur

In de literatuur werden geen adequate studies gevonden over factoren die van belang zijn voor het beoordelen van de belastbaarheid van een MS-patiënt.

Conclusie

Niveau 4 Er zijn geen betrouwbare wetenschappelijk onderbouwde gegevens over factoren die essentieel zijn voor het beoordelen van de belastbaarheid van een MS-patiënt.
D Mening van de werkgroep

Overige overwegingen

Een adequate beoordeling van de arbeidsbelastbaarheid is van groot belang voor het afstemmen van de belasting in het werk op de belastbaarheid van een MS-patiënt om overbelasting en ziekteverzuim te voorkomen en voor het bepalen van het recht op een arbeidsongeschiktheidsuitkering.

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

Een relaps en het wisselende en progressieve beloop van MS zijn complicerende factoren bij het bepalen van de arbeidsbelastbaarheid voor langere duur. Tijdens en tot drie maanden na een relaps kan er geen uitspraak worden gedaan over de arbeidsbelastbaarheid op langere termijn. Bij het beoordelen van de belastbaarheid van een MS-patiënt moet aan de volgende factoren aandacht worden besteed:

- motoriek: kracht, tonus, coördinatie, fijne motoriek;
- sensibiteit: tast, pijn, positiezin, stereognosie;
- pijn;
- visuele functies: visus, gezichtsvelden, kleuren, dubbelzien, oogmotoriek;
- auditieve functies en vertigo;
- mentale, cognitieve en psychische functies: aandacht, concentratie, geheugen, affectieve stoornissen;
- sfincterstoornissen;

- vermoeidheid;
- communicatie: spreken, schrijven, taalbegrip;
- thermosensitiviteit;
- coping gedrag en psychosociale factoren.

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

Aanbeveling

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

6.4 Interventies voor reïntegratie of arbeidsparticipatie

Samenvatting van de literatuur

Voor beantwoording van de vraag naar interventies die reïntegratie bevorderen werd een recente Cochrane-review gevonden (Khan 2009). Twee artikelen voldeden aan de inclusiecriteria: (randomized) controlled trials ((R)CT's), leeftijd studiepopulatie 18-65 jaar, diagnose MS). De twee opgenomen studies waren van lage kwaliteit en zo verschillend dat poolen van de data niet mogelijk was. De eerste studie was een RCT gericht op behoud van werk (LaRocca, 1996). De deelnemers (n = 43, gem. leeftijd 41,6 jaar) werden gerandomiseerd naar intensieve begeleiding (gesprekken met een psycholoog en met een specialist op het gebied van werk) of standaardzorg. Na 1 jaar was er geen verschil tussen de beide groepen in behoud van werk. De auteurs vermelden dat veel personen in de studie geen interesse hadden in preventieve programma's en adviezen veelal niet opgevolgd werden. Daardoor is een groot deel van het contrast tussen beide behandelgroepen vervallen en dat kan verklaren dat er geen verschil is in effect.

De tweede studie die werd opgenomen in de Cochrane-review was een gecontroleerde trial onder mensen met MS (n = 37, gem. leeftijd 43 jaar) gericht op werkhervatting (Rumrill 1998). De interventie bestond uit intensieve versus minimale begeleiding. Na 16 weken hadden 7 personen in de groep met intensieve begeleiding en 4 personen in de groep met minimale begeleiding het werk hervat (verschil niet statistisch significant).

Conclusie

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

Overige overwegingen

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

Bij problemen op het werk is vroege en laagdrempelige start van begeleiding van belang om in te kunnen spelen op de (wisselende) behoeften van mensen met MS met betrekking tot behoud van werk (Rumrill 1998). Begeleiding moet zich óók richten op mensen die zich uitputten door te blijven werken en geen energie overhouden voor andere levensrollen (familie/vrije tijd) (Khan 2009). Het gaat om optimaliseren van arbeidsparticipatie, niet om maximale arbeidsparticipatie. Daarbij is een rol weggelegd voor de bedrijfsarts, de revalidatiearts en hun teams. Er zijn diverse factoren die een rol spelen bij de arbeidsparticipatie. In de begeleiding van en eventuele interventies bij mensen met MS dient rekening te worden gehouden met al deze factoren. Onderlinge communicatie is hierbij aangewezen.

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

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

Op het gebied van arbeid bij MS zijn ook kwaliteitscriteria MS-zorg vanuit patiëntenperspectief geformuleerd (namelijk criterium 10), zoals weergegeven in paragraaf 7.6.

Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt om de arbeidssituatie laagdrempelig in kaart te brengen, inclusief analyse van belemmerende en bevorderende factoren voor arbeidsparticipatie. De beïnvloedbare factoren vormen het uitgangspunt voor arbeidsrevalidatie. De bedrijfsarts gaat de factoren na die bij deze specifieke persoon van belang zijn in de arbeidsparticipatie door: 1) anamnese af te nemen bij de patiënt, 2) arbocuratief overleg met toestemming van de patiënt en 3) contact met werkgever, na toestemming van de patiënt.
2. Aanbevolen wordt te beoordelen welke aanpassingen of vormen van begeleiding nodig zijn voor 'arbeidsrevalidatie' op maat, bijvoorbeeld: 1) begeleiding door de bedrijfsarts, 2) informatieverstrekking aan werkgever en collega's, 3) arbeidsdeskundige, 4) ergotherapeut/ergonoom en 5) multidisciplinaire revalidatie (met aandacht voor de psychosociale factoren en coping).
3. Aanbevolen wordt om de arbeidsrevalidatie en -reïntegratie te bezien in het kader van het totale functioneren van de patiënt en om de bedrijfsarts en de revalidatiearts in onderlinge afstemming hierin een belangrijke rol te geven.
4. Aanbevolen wordt indien arbeidsparticipatie niet meer aan de orde is, te onderzoeken of niet-betaalde arbeid of zinvolle bezigheden mogelijk zijn om de maatschappelijke participatie zo lang mogelijk te handhaven.

Literatuur

- Aronson KJ. Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology* 1997;48(1):74-80.
- Beatty WW, Blanco CR, Wilbanks SL, Paul RH, Hames KA. Demographic, clinical, and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehabil* 1995; 9(3):167-73.
- Boot CRL, van den Broek-van Lieshout IJ, van der Gulden JWJ. Werken hangt samen met de kwaliteit van leven bij mensen met multiple sclerose. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde* 2009;10:435-9.
- Busche KD, Fisk JD, Murray TJ, Metz LM, Busche KD, Fisk JD, et al. Short term predictors of unemployment in multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci* 2003;30(2):137-42.
- De Keyser JHA. Handboek arbeid en belastbaarheid: Multiple Sclerosis. 2006.
- Detaille SI, Heerkens YF, Engels JA, van der Gulden JWJ, van Dijk FJH. Common prognostic factors

- of work disability among employees with a chronic somatic disease: a systematic review of cohort studies. *Scand J Work Environ Health*. 2009;35(4):261-81.
- Dyck I, Jongbloed L, Dyck I, Jongbloed L. Women with multiple sclerosis and employment issues: a focus on social and institutional environments. *Can J Occup Ther* 2000;67(5):337-46.
- Edgley K. A survey of multiple sclerosis: II. Determinants of employment status. *Can J Rehabil* 1991;4(3):127-32.
- Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Riise T, Myhr KM. Benign multiple sclerosis: a need for a consensus. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010;(190):44-50.
- Gronning M, Hannisdal E, Mellgren SI, Gronning M, Hannisdal E, Mellgren SI. Multivariate analyses of factors associated with unemployment in people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53(5):388-90.
- Gulick EE. Correlates of quality of life among persons with multiple sclerosis. *Nurs Res* 1997; 46(6):305-11.
- Gulick EE. Model for predicting work performance among persons with multiple sclerosis. *Nurs Res* 1992;41(5):266-72.
- Johnson KL, Klasner ER, Amtmann D, Kuehn CM, Yorkston KM. Medical, psychological [sic], social and programmatic barriers to employment for people with multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation* 70(1):38-49.
- Jongbloed L. Factors influencing employment status of women with multiple sclerosis. *Can J Rehabil* 1996;9(4):213-22.
- Julian LJ, Vella L, Vollmer T, Hadjimichael O, Mohr DC, Julian LJ, et al. Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force. *J Neurol* 2008;255(9):1354-60.
- Khan F, Ng L, Turner-Stokes L. Effectiveness of vocational rehabilitation intervention on the return to work and employment of persons with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009.
- LaRocca NGK. A program to facilitate retention of employment among persons with multiple sclerosis. *Work* 1996;7(1):37-46.
- O'Connor RJ, Cano SJ, Torrenta L, Thompson AJ, Playford ED, O'Connor RJ, et al. Factors influencing work retention for people with multiple sclerosis: cross-sectional studies using qualitative and quantitative methods. *J Neurol* 2005;252(8):892-6.
- Phillips LJ, Stuijbergen AK. Predicting continued employment in persons with multiple sclerosis. *J Rehabil* 2006;72(1):35-43.
- Pompeii LA, Moon SD, McCrory DC. Measures of physical and cognitive function and work status among individuals with multiple sclerosis: a review of the literature. *J Occup Rehabil* 2005; 15(1):69-84.
- Roessler RT. Determinants of employment status among people with multiple sclerosis. *Rehabil Counseling Bull* 2001;45(1):31-9.
- Roessler RT, Rumrill PD, Fitzgerald SM. Predictors of employment status for people with multiple sclerosis. *Rehabilitation Counseling Bulletin* 2004;47(2):96.
- Rumrill PDR. Improving career re-entry outcomes for people with multiple sclerosis: A comparison of two approaches. *J Vocational Rehabil* 1998;10(3):241-52.

- Rumrill PD. Factors associated with unemployment among persons with multiple sclerosis. *Work* 1996;6(3):177-84.
- Smith MM, Arnett PA, Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005;11(5):602-9.
- Solari AR. Health status of people with multiple sclerosis: A community mail survey. *Neurol Sci* 2001;22(4):307-15.
- Sundstrom P, Nystrom L, Svenningsson A, Forsgren L, Sundstrom P, Nystrom L, et al. Sick leave and professional assistance for multiple sclerosis individuals in Vasterbotten County, northern Sweden. *Multiple Sclerosis* 2003;9(5):515-20.
- Varekamp I, Verbeek JHAM, *Int Arch Occup Environ Health* 2006;80:87-97.
- Varekamp I, van Dijk FJH. *Occupational Medicine* 2010;60:287-93.
- Verdier-Taillefer MH, Sazdovitch V, Borgel F, Cesaro P, Kurtz A, Millet MF, et al. Occupational environment as risk factor for unemployment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 92(1):59-62.

7 Organisatie van zorg voor mensen met multiple sclerose

7.1 Inleiding

Het onvoorspelbaar beloop en wisselend karakter in de ernst en snelheid van het ziekteproces van MS stellen 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 multiple sclerose leven vanaf het moment van hun eerste klachten in onzekerheid. De diagnose neemt deze onzekerheid niet weg. De ziekte brengt fysieke, psychische en psychosociale klachten met zich mee. In het beginstadium van MS kan ziekteremmende medicatie deels de fysieke klachten onderdrukken of uitstellen. Reeds dan is er mogelijk sprake van psychische en psychosociale problemen. Daarom is de werkgroep van mening dat een multidisciplinair zorgnetwerk rond mensen met MS van groot belang is om patiënten in staat te stellen hun leven met MS te optimaliseren.

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

- behandeling van MS volgens de geldende richtlijnen;
- ondersteuning van de kwaliteit van leven;
- multidisciplinaire samenwerking;
- aandacht voor gezondheid en de bevordering daarvan in de volle breedte;
- behandeling van de gevolgen van MS;
- systematische aandacht voor psychische en psychosociale problemen;
- aandacht voor partners en kinderen;
- actieve betrokkenheid van patiënten in het opzetten en onderhouden van het zorgnetwerk.

De Multiple Sclerose Vereniging Nederland heeft, parallel aan de richtlijnontwikkeling, in 2011 onderzoek gedaan naar kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief. De resultaten zijn verschenen in het voorjaar van 2012 en zijn in hoofdstuk 7 in de Richtlijn MS opgenomen.

De Multiple Sclerose Vereniging Nederland is partner in het 'samenwerkingsverband MS Nederland Kwaliteit van zorg voor mensen met MS'. Vanuit MS Nederland wordt, op basis van de Richtlijn MS, een zorgmodel voor MS ontwikkeld en ingevoerd.

In dit hoofdstuk staat de volgende uitgangsvraag centraal:

1. Hoe ziet een zorgnetwerk eruit waarbij de wensen van de mens met MS centraal staan?

Literatuurselectie

Er is gezocht naar specifieke (Engels- en Nederlandstalige) literatuur (periode 2000-2010) in de databases Medline/Pubmed en Psychlit op het gebied van organisatie van MS-zorg. Deze search leverde 96 artikelen op. De abstracts van deze artikelen werden nader bestudeerd. Geen van de artikelen gaf een bruikbaar eenduidig antwoord op de vraag hoe een optimaal zorgnetwerk voor mensen met multiple sclerose eruitziet. De literatuur is grotendeels exploratief, gebaseerd op deelvragen en theoretische modelvorming. Daarnaast zijn de studies in het algemeen van matige methodologische kwaliteit. Voor beantwoording heeft de werkgroep zich derhalve gebaseerd op expert opinion, onderlinge meningsvorming in de (sub)werkgroep en initiatieven die er al zijn in Nederland.

7.2 Zorgnetwerk

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

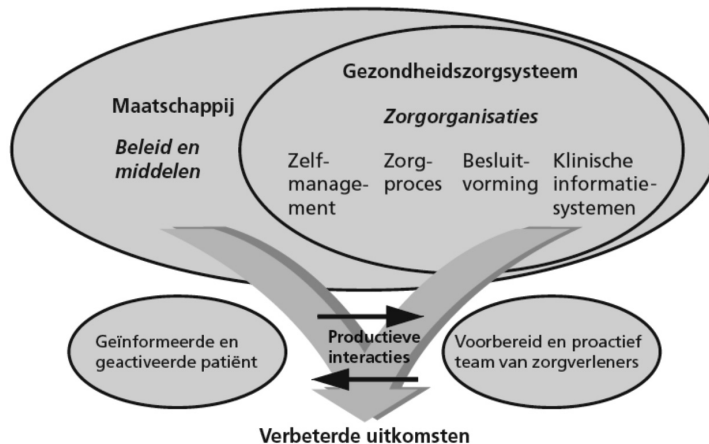
Netwerkgorg wordt ook genoemd als oplossing voor het verbeteren van de kwaliteit van de geleverde zorg (Åhgren 2003). Zo probeert het ministerie van VWS om een aantal redenen netwerkgorg te stimuleren. Als eerste ziet men dit als een manier om in te spelen op de toenemende vraag naar zorg van chronisch zieken. Deze is de laatste jaren gestegen door het toenemende aantal patiënten, de toenemende complexiteit en de hoger wordende wensen van de patiënt. Ten tweede denkt het ministerie dat door het toepassen van netwerkgorg de samenhang en de kwaliteit van de zorg verhoogd worden (diverse kamerbrieven VWS).

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

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

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

Figuur 7.1 Chronic Care Model – Model voor geïntegreerde, chronische zorg (Vrijhoef 2010)



Het model is gebaseerd op wetenschappelijke literatuur over de invloed van de organisatie op de kwaliteit van zorg voor chronisch zieken. Het model beschouwt het gezondheidszorgsysteem als onderdeel van de maatschappij. Het gezondheidszorgsysteem moet het leiderschap, de prikkels en de middelen hebben om praktijken te veranderen, zodat de behoeftes van de chronisch zieken vervuld kunnen worden. Dit ondersteunt de ontwikkeling van productieve interacties tussen de geïnformeerde, geactiveerde patiënt (en zijn omgeving) en het proactieve team van zorgverleners. De interacties tussen deze twee groepen verzekeren dat diensten geleverd worden die de zorg verbeteren. De werkzaamheid van het model is bewezen voor diabetes en astma; voor COPD is het bewijsmateriaal nog beperkt (Adams 2007). Het “Chronic Care Model” gaat verder dan netwerkzorg, doordat het naast de zorgorganisaties ook de maatschappij bij het zorgproces betreft en het gebruik van klinische informatiesystemen vereist. Onder de maatschappij wordt verstaan dat zorgorganisaties samenwerkingsverbanden aangaan met overheidsprogramma's, sportclubs, scholen en bedrijven.

7.3 Netwerkzorg voor patiënten met multipale sclerose

Zorg wordt niet overal multidisciplinair verleend. Uit gesprekken met (vertegenwoordigers van) patiënten met MS komt naar voren dat cliënten ervaren dat de huidige zorg tussen organisaties onvoldoende is afgestemd. Er wordt veel ad hoc gewerkt en ook binnen een regio is vaak weinig afstemming en samenwerking. De bestaande grenzen tussen zorgaanbieders vormen vaak het uitgangspunt, niet de vraag van de cliënt. Het gebruik van de consultatiefunctie blijft achter bij wat wenselijk wordt geacht. De belangrijkste reden hiervoor lijkt het gebrek aan een duidelijke consultatie-infrastructuur. Deskundigheidsbevordering wordt gezien als een belangrijk aandachtsgebied. Inhoudelijke experts signaleren regelmatig onbekendheid bij professionals inzake recente ontwikkelingen en richtlijnen op het gebied van MS-zorg. Daarnaast wordt geconcludeerd dat er weinig gegevens zijn om inzicht te verkrijgen in de kwaliteit van de verleende MS-zorg.

Netwerkzorg kan een bijdrage leveren aan het oplossen van manco's, die de huidige zorg voor en rondom mensen met MS typeren. Een netwerk van experts, dat bijdraagt aan het vergroten van de kennis en reduceren van onzekerheid van mensen met MS over hun eigen ziektebeeld, de gevolgen daarvan en de mogelijke behandelopties. Dit alles met als doel dat de MS-patiënt steeds weloverwogen zijn keuzes kan maken.

Een uitgewerkt model voor MS en gegevens over de toepasbaarheid van het “Chronic Care Model” voor mensen met MS zijn niet voorhanden. Culturele verschillen verhinderen dat buitenlandse (Amerikaanse) modellen voor “disease management” voor multipale sclerose

rose zonder meer toepasbaar zijn in Nederland. Wel is een aantal uitgangspunten te benoemen voor het opzetten van een zorgnetwerk voor patiënten.

7.4 Aanbevelingen

Onderstaand wordt een aantal uitgangspunten beschreven die volgens experts van belang zijn bij het inrichten c.q. danwel opzetten van (een) zorg(netwerk) voor patiënten met MS.

7.4.1 Kwaliteit van leven

MS is een chronische ziekte met gevolgen op alle terreinen van het leven (levenslang en levensbreed). De mens met MS is veelal geen patiënt, maar een persoon die leeft met een chronische ziekte. Een optimaal zorgnetwerk voor mensen met MS dient hiermee rekening te houden. Het zorgmodel dient zodanig ingericht te zijn dat de beleving van het chronisch ziek zijn en de kwaliteit van leven een belangrijke plek innemen (integratieve zorg onder andere behoud van maximale zelfstandigheid, maatschappelijke participatie en kwaliteit van leven in de eigen omgeving). Omdat MS vaak een progressieve aandoening is, is het belangrijk om proactief te handelen en mensen met MS de mogelijkheid te bieden zelf aan te geven welke waarden voor hem of haar belangrijk zijn om de kwaliteit van leven optimaal te houden.

Aanbeveling

De zorg dient gericht te zijn op het behoud dan wel het vergroten van de kwaliteit van leven.

7.4.2 Geïntegreerde multidisciplinaire zorg

Hoewel de diversiteit aan zorgverleners voordelen biedt, doordat elke zorgverlener c.q. organisatie zijn eigen specifieke deskundigheid inzet, zijn er ook nadelen als het gaat om de coördinatie van zorg (en daarmee de efficiëntie en effectiviteit van zorg). Om de nadelen van differentiatie weg te nemen en zo efficiëntere en effectievere zorg te leveren, moet de zorg multidisciplinair en meer geïntegreerd worden. Geïntegreerde zorg betekent dat hulpverleners niet naast elkaar werken, maar samenwerken aan de meest optimale zorg voor de patiënt. Dit kan door het opzetten van netwerkzorg en zorgpaden. Voor specifieke problemen/gevolgen van MS dienen daarop afgestemde zorgpaden te worden ontwikkeld, zoals bijvoorbeeld een zorgpad neurogene blaasstoornissen of neurogene darmstoornissen.

Aanbeveling

De zorg dient multidisciplinair en geïntegreerd te worden aangeboden en niet uitsluitend gericht te zijn op medische aspecten. De werkgroep adviseert om het spectrum van mogelijke verschillende problemen goed in kaart te brengen en op basis daarvan in een netwerk van zorgverleners de juiste zorg te verlenen.

7.4.3 Betrokken disciplines

Multipale sclerose brengt diverse gevolgen met zich mee, die consultatie of verwijzing naar aanpalende disciplines noodzakelijk maken. Indien mogelijk, is het aanstellen van een MS-verpleegkundige wenselijk. Binnen de zorg aan mensen met MS, zoals we deze in de richtlijn voorstaan, worden vele disciplines onderscheiden die met elkaar de zorg vormgeven. De betrokkenheid van deze disciplines wordt in hoge mate bepaald door de fase van de ziekte, de lokale organisatie en de zorgvraag van de MS-patiënt, zodat niet gesproken kan worden over vaste kerndisciplines. De werkgroep heeft er niet voor gekozen de rol en deskundigheid van alle disciplines uit te werken, noch de nadere verwijzindicaties te definiëren omdat hiervoor elders goede omschrijvingen voorhanden zijn. Zo is in de richtlijn Parkinson (Bloem 2010, Deel IV Transmurale netwerkbeschrijving, vanaf pagina 149) een adequate omschrijving opgenomen die in veel gevallen toepasbaar is. Het optreden van bovenstaande problemen, klachten en/of gevolgen kan consultatie of verwijzing van/naar de volgende disciplines vereisen (in alfabetische volgorde):

Arbeidsgeneeskunde, onder meer voor werk en dagbesteding. In deze richtlijn is op meerdere manieren het belang van (arbeids)participatie aan de orde gekomen en ook hoe dit kan worden bevorderd. Arbeidsgeneeskundigen kunnen hierin een belangrijke rol spelen.

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

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

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

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

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

De huisarts staat van oudsher dicht bij de patiënt. In sommige situaties kan de huisarts hoofdbehandelaar en coördinator zijn, maar deze rol kan ook door een casemanager worden overgenomen in nauw contact met de huisarts. De huisarts blijft een belangrijke rol spelen in de algehele gezondheidszorg, ook voor mensen met MS. Niet alles wat iemand met MS ervaart, heeft uiteindelijk met MS te maken. Een objectieve blik blijft onontbeerlijk om overige gezondheidsproblemen tijdig op te sporen en eventueel te behandelen.

De logopedist houdt zich bezig met problemen op het gebied van communicatie en voeding. De logopedist onderzoekt en behandelt stoornissen op het gebied van taal (begrip en uiten), spraak, slikken, stem en gehoor. Er dient bij de slikproblemen rekening gehouden te worden met sensibiliteitsstoornissen die veelvuldig gezien worden bij mensen met MS, waardoor de problemen onopgemerkt kunnen blijven.

De maatschappelijk werker ondersteunt de patiënt en zijn naasten bij het leren omgaan met de ziekte en bij alle aspecten van het leven waarop MS invloed heeft. De maatschappelijk werker zoekt met de patiënt en zijn omgeving vooral naar de mogelijkheden die er met de ziekte nog steeds zijn. Problemen of dilemma's met betrekking tot bijvoorbeeld opleiding, werk, daginvulling, financiën, relaties, opvoeding, zingeving en wonen worden besproken. In alle fasen van de ziekte kan het psychosociale evenwicht verstoord raken. De balans tussen draagkracht en draaglast dient dan hersteld te worden. Copingstrategieën worden aangereikt en aangepast. De maatschappelijk werker heeft aandacht voor de patiënt, de partner, kinderen en – bij jonge mensen met MS – met de ouders. De maatschappelijk werker kan op huisbezoek gaan als bezoek aan de maatschappelijk werker niet mogelijk is of bij knelpunten in de thuissituatie.

MDL-arts voor darmstoornissen en fecale incontinentie.

De MS-verpleegkundige speelt een belangrijke rol in de care-aspecten van het optimale zorgmodel. De MS-verpleegkundige is niet in alle ziekenhuizen beschikbaar, maar als dit wel het geval is, speelt deze een belangrijke coördinerende rol. De MS-verpleegkundige besteedt aandacht aan zowel fysieke, psychische als psychosociale aspecten van MS. De MS-verpleegkundige biedt voor de MS-patiënt op een laagdrempelige wijze toegang tot de gezondheidszorg. Hij of zij biedt uitleg en informatie en reikt keuzemogelijkheden aan om ervaren gezondheidsproblemen aan te pakken. Op basis van de kennis van de sociale kaart waarover de MS-verpleegkundige beschikt, kan de MS-patiënt gemakkelijk verwezen worden en eventueel geholpen worden zijn hulpvraag goed te formuleren.

De *neuroloog* is vaak als hoofdbehandelaar verantwoordelijk voor het stellen van de diagnose en het inzetten van een eventuele behandeling. De *neuroloog* baseert zich wat betreft de in te stellen behandeling uiteraard in eerste instantie op zijn eigen expertise en de individuele situatie en hulpvragen van de MS-patiënt, maar neemt daarbij ook de bevindingen van eventuele andere professionals mee.

(Neuro)psychologie (klinisch (neuro)psycholoog, medisch psycholoog, GZ-psycholoog) voor problemen bij verwerking en acceptatie, depressie, cognitieve problemen, angststoornissen en persoonlijkheidsveranderingen, op het gebied van de diagnostiek, de advisering en de behandeling.

Oogheelkunde voor visusproblemen.

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

De *revalidatiearts* moet ingeschakeld worden als de MS-patiënt problemen ervaart met het functioneren. Met het oog op de diversiteit van probleemgebieden bij mensen met MS is al in een vroeg stadium een rol voor een revalidatieteam in een zorgnetwerk weggelegd. De revalidatiearts ziet de MS-patiënt regelmatig tot overlijden of opname in een verpleeghuis ter exploratie van de hulpvraag en ter secundaire preventie. Het kan daarbij onder andere gaan om problemen met betrekking tot mobiliteit, zelfzorg, hobby's, werk en sociale relaties. De revalidatiearts maakt met de MS-patiënt een behandelplan, dat gericht is op het verbeteren van het functioneren. Afhankelijk van de problematiek worden daarbij één of meerdere therapeutische disciplines ingeschakeld. De specifieke situatie van de persoon bepaalt of behandeling plaatsvindt in de eerste lijn of poliklinisch door het multidisciplinaire revalidatieteam. Klinische revalidatie in een revalidatiecentrum kan ook, maar is zelden geïndiceerd door de goede poliklinische mogelijkheden in Nederland.

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

De *specialist ouderengeneeskunde* speelt een rol bij mensen met MS die door een grote zorgbehoefte in een woonvorm of verpleeghuis worden verzorgd. Deze groep heeft specifieke zorgbehoeften die volgens de werkgroep onvoldoende onderkend worden. Voor deze groep dient aandacht te zijn voor aspecten van end-of-life-care en/of palliatieve zorg. De voorkeur gaat uit naar zorg voor mensen met MS in gespecialiseerde verpleeghuizen met dagbehandeling en respijtzorg. Bij complexe zorg voor thuiswonende mensen met gevorderde MS, is consultatie van een specialist ouderengeneeskunde mogelijk om verpleeghuisopname uit te stellen.

Urologie voor met name blaasproblemen en mictiestoornissen.

Verzekeringsgeneeskunde, met name voor de sociaalmedische begeleiding van mensen zonder vaste werkgever.

7.4.4 Eigen regie

Hoogstaande zorg voor MS-patiënten dient gericht te zijn op individuele hulpvragen van de patiënt en zijn naasten. Uitgangspunt is dat de MS-patiënt zoveel mogelijk de regie houdt en zelf beslissingen neemt. Patiënten bepalen zelf welke zorgverlener zij op welk moment consulteren. Om deze eigen regie goed te kunnen voeren, dienen zij wegwijs gemaakt te worden in het zorgnetwerk in de eigen regio. Een (pro)actieve, participerende en lerende attitude van de cliënt vergt desalniettemin een hoge mate van cognitief functioneren. De cognitieve problemen die veel mensen met MS ervaren, kunnen het voeren van de eigen regie kort- of langdurig belemmeren. De werkgroep acht het daarom van belang dat zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose MS, in kaart wordt gebracht hoe het voeren van de eigen regie het beste kan worden opgepakt danwel ondersteund door middel van voorlichting en/of vaardigheidstraining. Tijdig dient gesignaleerd te worden wanneer vermoeidheid en cognitieve en/of psychische/psychosociale problemen het voeren van de eigen regie verhinderen. Ondersteuning vanuit mantelzorg of casemanagement is dan een optie. Ook de huisarts kan hier een belangrijke rol spelen. Speciale aandacht dient uit te gaan naar mensen met MS, die de ernst van hun situatie niet goed (meer) kunnen inschatten en geen zorg vragen. Vermeden dient te worden dat er onnodig ernstige complicaties ontstaan waardoor zij in een ziekenhuis dienen te worden opgenomen, terwijl bij eerder ingrijpen dit voorkomen had kunnen worden.

Aanbeveling

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

7.4.5 Coördinatie van zorg

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

vijf pijlers. De casemanager brengt de zorgbehoeften voor de individuele patiënt in kaart en streeft ernaar de juiste zorg, op het juiste moment te voorzien aan de juiste patiënt. Dit heeft als doel zorgoverlapping en zorgfragmentatie te beperken, waardoor de zorgkwaliteit verbetert en kosteneffectief is. Daarnaast verleent de casemanager ondersteuning aan andere hulpverleners, op structureel en individueel niveau. Individueel door het verlenen van consultatie in de directe patiëntenzorg en structureel door het opstellen van richtlijnen en protocollen (Boeije 2002, Hanson 2009). Het integratieve karakter van de functie casemanager wordt hierdoor bevestigd.

Een casemanager gidst de patiënt door het doolhof van de gezondheidszorg. Hij/zij beschikt over een toegankelijk netwerk van verscheidene hulpverleners en heeft kennis van het totale zorgaanbod, zowel multidisciplinair als transmuraal. Het is niet de bedoeling dat een casemanager de kennis en de vaardigheden van alle betrokken disciplines bezit. Hij/zij is zelfreflectief en weet wanneer de patiënt moet worden doorververwezen (Oeseburg 2010). Een casemanager integreert cure- en care-aspecten omwille van de multidisciplinaire diversiteit waarmee de patiënt geconfronteerd wordt. Dit vereist kennis over het ziektebeeld (cure) en de gevolgen van de aandoening (care) ter preventie van complicaties (Oeseburg 2010; Oeseburg 2004). Door de integratie van cure- en care-aspecten hangt casemanagement nauw samen met diseasemanagement. Diseasemanagement is een programmatische en systematische aanpak, waarbij managementinstrumenten gebruikt worden om de kwaliteit en doelmatigheid van zorg te bevorderen. Het behandelt specifieke ziekten en gezondheidsproblemen en beslaat het gehele behandelcontinuüm (Schrijvers 2005). Er zijn verschillende soorten modellen van casemanagement ontwikkeld. Al deze modellen hebben een andere plaats in het continuüm, gaande van indirecte tot directe zorgverlening (Wynia 2010).

Aanbeveling

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

7.4.6 Aandacht voor naasten en mantelzorg(ers)

Belangrijk bij het ontwikkelen van zorgnetwerken is het uitgangspunt dat de mens met MS en zijn wensen centraal moeten staan. Tevens is het belangrijk zijn omgeving bij de zorg te betrekken. De werkgroep pleit voor expliciete aandacht voor eventuele gezinsleden van mensen met MS. MS heeft een grote impact op de partner en eventuele kinderen. Overbelasting van naasten en mantelzorgers wordt vaak onderschat en/of niet ontdekt. Een bruikbaar instrument om dit in kaart te brengen is de “Caregiver Strain Index” (<http://www.expertisecentrummantelzorg.nl/eiz/docs/word/download%20Caregiver%20Strain>

%20Index.doc). Initiatieven tot het organiseren van lotgenotencontact dienen gestimuleerd te worden. Daarnaast behoeven de kinderen van mensen met MS specifieke aandacht. Deze kinderen verrichten vaak al op jonge leeftijd mantelzorgtaken, die hen belasten. Ook hier kan lotgenotencontact (bijvoorbeeld in de vorm van “kinderkampen”) als interventie aangeboden worden aan kinderen, die in hun mantelzorgrol dreigen vast te lopen.

Aanbeveling

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

7.4.7 Deskundigheidsbevordering

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

Aanbeveling

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

7.5 Randvoorwaarden

Uitgangspunt bij netwerkzorg is het faciliteren van coördinatie en continuïteit van MS-zorg in de regio en het scheppen van randvoorwaarden voor samenwerking tussen zorgaanbieders op basis van keuzevrijheid van de cliënt en de professionaliteit van de zorgverlener. De praktische invulling van de functies laat een hoge mate van verscheidenheid zien. Op basis hiervan onderkent de werkgroep een aantal randvoorwaarden voor netwerkvorming.

Aansluiting bij de regionale situatie

Regionale inbedding en aansluiting bij de aanwezige mogelijkheden zijn van groot belang. Regio's verschillen sterk in historie, demografie, verzorgingsgebied en samenstelling/verhouding tussen zorgaanbieders. Hoe meer de netwerken aansluiten bij de specifieke

situatie in een regio, des te beter zal de samenwerking tussen zorgverleners verlopen. Het uitgangspunt hierbij dient te zijn: dichtbij als het kan, verder weg als het beter is.

Bestuurlijk draagvlak

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

Belang van proces

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

7.6 Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief

De Multiple Sclerose Vereniging Nederland heeft, parallel aan de richtlijnontwikkeling in 2011, onderzoek gedaan naar kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief. De resultaten zijn hieronder weergegeven. De criteria geven primair aan wat patiënten als belangrijk ervaren en zijn een belangrijk uitgangspunt voor het organiseren van een goede zorg voor mensen met MS. Uiteraard zijn daarbij de individuele situatie en de wensen en mogelijkheden van de patiënt leidend om zorg op maat te kunnen bieden.

De kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief zijn opgesteld op basis van een enquête en focusgroepen onder mensen met MS. In de focusgroepen lag het accent op achterliggende motivaties, meningen, wensen en behoeften van de mensen met MS. In de groepsgesprekken is ingegaan op het waarom van heersende meningen en bepaalde gedragingen. De uitkomsten van dit kwantitatieve en kwalitatieve onderzoek zijn besproken door een groep zorgverleners en een groep expertpatiënten. Vervolgens zijn de

geprioriteerde onderwerpen omgezet naar concrete conceptcriteria, aan de hand van het AIRE-instrument (Appraisal of Indicators through Research and Evaluation). De conceptcriteria zijn wederom besproken met de groep zorgverleners en expertpatiënten volgens de Delphi-methode. Als laatste stap zijn de aangepaste criteria voorgelegd aan een leesgroep, bestaande uit zorgverleners.

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 en mogelijk MS

Het overbrengen van de diagnose MS en mogelijk MS voldoet aan een aantal voorwaarden:

- De diagnose MS wordt aan de patiënt overgebracht op de wijze van een slechtnieuws-gesprek, face to face.
- Er is voldoende tijd voor het consult (ten minste een halfuur).
- 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.
- Binnen vier weken na de diagnose vindt er een follow-upgesprek plaats.
- In de tussentijd, van het ontvangen van de diagnose tot het follow-upgesprek, kan de patiënt laagdrempelig bellen met de behandelend arts of de MS-verpleegkundige.
- Mensen die te horen krijgen dat ze mogelijk MS hebben, krijgen 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 en de neuroloog met aandachtsgebied MS werken samen op verschillende gebieden:

- De neuroloog met aandachtsgebied MS is als neuroloog verbonden aan een Top-referent Centrum 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.

5. Gespecialiseerde zorg op maat

Gespecialiseerde MS-zorg op maat voldoet aan de volgende criteria.

- Verschillende disciplines werken samen.
- Met iedere patiënt wordt een persoonlijk behandelplan opgesteld met persoonlijke behandeldoelen.
- Zo nodig heeft iedere patiënt een zorgcoördinator.
- Bij het starten van een revalidatiebehandeling wordt er gekeken naar de belastbaarheid van de patiënt, waarbij de klachten die de patiënt momenteel heeft centraal staan.

6. Begeleiding bij het vinden van informatie over MS

Er wordt door het behandelend team begeleiding geboden bij het vinden van betrouwbare informatie over MS die bijdraagt tot een beter omgaan met de aandoening door de patiënt en toename van zelfregie (patiënt empowerment).

- Bij het stellen van de diagnose wordt de patiënt begeleid in het vinden van betrouwbare informatie. Afhankelijk van het stadium van de aandoening en de behoefte van de patiënt, krijgt de patiënt informatie aangeboden.
- Zorgverleners bieden voor ‘nieuwe patiënten’ informatiebijeenkomsten aan die bijdragen tot het beter om kunnen gaan met de aandoening.
- De patiënt wordt gewezen op het bestaan van patiëntenverenigingen.

7. Begeleiding bij acceptatieproces

Er wordt begeleiding geboden bij het verwerkingsproces en de mogelijke beperkingen in het dagelijks leven.

- De acceptatie en adaptatie en de obstakels van MS in het dagelijks leven worden regelmatig gemeten aan de hand van gevalideerde vragenlijsten.
- Naar aanleiding van de uitkomsten van deze metingen wordt zorg op maat geleverd.

8. MS-verpleegkundige

- De MS-verpleegkundige is van grote waarde in het basisbehandelteam als er aan een aantal voorwaarden wordt voldaan.
- De MS-verpleegkundige is een neuroverpleegkundige met erkend MS-diploma of is een MS-Nursepractioner (verpleegkundig specialist neurochirurgie/neurologie).
- De MS-verpleegkundige is voldoende bereikbaar voor mensen met MS.

9. Eigen inbreng medicatiekeuze

De behandelend specialist maakt een voorselectie van ziektemodulerende en symptoom-

bestrijdende medicatie, geeft een toelichting daarop en geeft de patiënt de mogelijkheid om zelf de medicatie te kiezen indien hij of zij dat wil.

10. Aandacht voor seksuele problemen, eigenwaarde en intimiteit

Zorgverleners hebben ruime aandacht voor de verschillende aspecten rondom relationele, intimiteits- en seksuele problemen en eigenwaarde bij mensen met MS.

- Tijdens de behandeling wordt er expliciet en op initiatief van de zorgverlener gevraagd naar mogelijke relationele, intimiteits- of seksuele problemen.
- Er is inzicht in waar de gespecialiseerde seksuologen en haptonomen (die ervaring hebben met het behandelen van mensen met beperkingen) zich bevinden. Er wordt naar hen doorverwezen, wanneer dat gewenst is.
- Bij doorverwijzing naar een (gespecialiseerd) seksuoloog wordt duidelijke informatie gegeven over wat deze specialist kan betekenen voor de patiënt.

11. Ondersteuning MS en werk

Mensen met MS die willen blijven werken, worden ondersteund in het zoeken naar mogelijkheden.

- Op verzoek van de patiënt bestaat er een goede overleglijn tussen zorgverlener, werkgever, bedrijfsarts en het UWV.
- De behandelend arts of het behandelteam geeft, als de patiënt dat wil, informatie over MS aan werkgever, bedrijfsarts en/of het UWV.
- Er wordt een module MS en arbeid aangeboden door het MS Centrum (in ontwikkeling).

Literatuur

Adams SG, Smith PK, Allan PF, Anzueto A, Pugh JA, Cornell JE. Systematic review of the chronic care model in chronic obstructive pulmonary disease prevention and management. *Arch Intern Med.* 2007;Mar 26;167(6):551-61.

Åhgren B, Pol, M. Chain of care development in Sweden: results of a national study. *International Journal of Integrated Care* 2003;Oct 7;3:e01.

Baan, CA, Hutten, JBE, Rijken PM (red.). Afstemming in de zorg. Een achtergrondstudie naar de zorg voor mensen met een chronische aandoening RIVM-rapport 282701005/2003.

Bloem BR, van Laar T, Keus SHJ, de Beer H, Poot E, Buskens E, et al. namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire Richtlijn Parkinson 2006-2009. Multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson. Alphen a/d Rijn, Van Zuiden Communications, 2010. http://www.cbo.nl/Downloads/880/rl_parkinson_10.pdf.

Boeije HR, Duijnste MSH, Grypdonck MHF, Pool A. Encountering the downward phase: biographical work in people with multiple sclerosis living at home. *Social Science and Medicine*, 2002;55(6):881-93.

- “Crossing the Quality Chasm”. A New Health System for the 21st Century. 2001. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine.
- Donkers ECMM, Bras A, Van Dingenen ECM. Ketens met karakter. Drie basismodellen helpen bij opzet van zorgketens. Medisch Contact 2008;63.
- Gröne O, Garcia-Barbero M. WHO European Office for Integrated Health Care Services. Integrated care: a position paper of the WHO European Office for Integrated Health Care Services. Int J Integr Care. 2001;1:e21.
- Hanson CM, Spross JA. Collaboration. In: Hamric AB, Spross JA, Hanson CM, editors. Advanced practice nursing an integrative approach 4th ed. St. Louis (MO): Saunders Elsevier; 2009. p. 283-314.
- Jansen DE, Krol B, Groothoff JW, Post D, Jansen D, Krol B, et al. Evaluation of a transmural care model for multiple sclerosis patients. Journal of Neuroscience Nursing 2006;38(5):384-9.
- Minkman MMN, Pijls FMH, Gommerts E, Hoogvliet G. Tools voor ketensamenwerking. Kwaliteit in Beeld 2006;(4):12-15.
- Oeseburg B, Jansen D, De Keyser J. Reducing discrepancies between MS patients’ needs and use of healthcare services by applying a transmural care model. Journal of Neuroscience Nursing 2004;36(4):214-9.
- Oeseburg B, Wynia K, Middel B, Reijneveld SA. Effects of case management for frail older people or those with chronic illness: a systematic review. Nurs Res. 2009;May-Jun;58(3):201-10.
- Provan KG, Milward HB. Health services delivery networks: what do we know and where should we be headed? Healthc Pap. 2006;7(2):32-6; discussion 68-75.
- Schrijvers G, Spreeuwenberg C, van der Laag H, Rutten G, Nabarro G, Schene AH, et al. 2005. Disease management in de Nederlandse context.
- Vrijhoef B. Chronische zorg in Nederland anno 2010: leidt verandering tot verbetering? TSG 2010;88(2):59-61.
- Wynia K, Annema C, Nissen H, De Keyser J, Middel B. Design of a Randomised Controlled Trial (RCT) on the effectiveness of a Dutch patient advocacy case management intervention among severely disabled Multiple Sclerosis patients. BMC Health Serv Res. 2010;May 27;10:142.

Bijlagen

Bijlage 1: Knelpuntenanalyse

Onderwerp **Diagnostiek**

Conclusies **Rol van de huisarts**

Eerdere herkenning door huisarts.

Tijdens opleiding / bijscholing: meer kennis over signalen van MS.

T.a.v. ziektebeloop

Beloopsvorm wordt vastgesteld door neuroloog. Er is onduidelijkheid over:

- Omgang met veranderingen in het ziekteproces (secundair progressief).
- Beloopsvormen en terminologie voor patiënten: geeft onzekerheid / stress
→ betere voorlichting is wenselijk.
- Expertise t.a.v. behandeling van de groep MS-patiënten die veel verder in het beloop van de aandoening zitten (zie “behandeling”).
- Beleid in beloopsvorm voornamelijk bij randgevallen (bijv. nog relapsing / remitting MS of primair / secundair progressief) (zie “behandeling”).

Onderwerp **Behandeling van ziektebeloop**

Conclusies Er is geen consensus over medicamenteuze therapieopties. Wisselend gebruik van (kostbare) immunomodulerende therapie (interferonen, copaxone, natalizumab, mitoxantrone, intraveneus immunoglobulinen).

- Effect op voorkomen van mate van handicap bij MS onduidelijk.
- Geen duidelijke indicatiestelling (onderscheid aanvang- en vervolgbehandeling)
- Expertise t.a.v. behandeling van de groep MS-patiënten die veel verder in het beloop van de aandoening zitten.
- Beleid in beloopsvorm voornamelijk bij randgevallen (bijv. nog relapsing / remitting MS of primair / secundair progressief).

Kuur voor Schub, wanneer en wat?

Second opinion voor medicatiekeuze?

Behandelaar alert zijn op therapietrouw? Reguliere en alternatieve behandeling.

Behandelaars kijken alleen in “hun eigen hokje”. Zijn er nog andere behandelmethoden, aanpassingen mogelijk in andere disciplines?

Preventie van MS

(Extra) vitamine D bij MS

Onderwerp **Symptomen en behandeling**

Conclusies **Pijn**

Spasmen

Conditie

Er is onduidelijkheid over hoe conditieproblemen op een goede manier signaleren (welke vragenlijst, wie verwijst naar wie); welke therapie/interventies nodig (dan wel effectief) zijn; en door welke disciplines (ET, FT, psychologie, patiëntenvereniging, etc.).

Vermoeidheid

Vermoeidheid moeilijk objectief vast te stellen. Wenselijk om definitie van vermoeidheid op te stellen. Hierbij onderscheid maken tussen mentale en fysieke vermoeidheid.

Uitsluiten fysieke factoren (depressie, spasme, slaapproblemen, medicatie, etc.).

Evidence m.b.t. het behandelen van vermoeidheid?

Fase 1: hulpvraag, analyse arts, medicatie, verwijzen andere disciplines.

Fase 2: behandelen/leren omgaan met vermoeidheid.

Fase 3: participatie met vermoeidheid (zie ook "arbeid").

Cognitieve stoornissen

Veel voorkomende en invaliderende klacht, kan beangstigend zijn (gezin, werk), kan al in vroeg stadium optreden.

Bij patiënten:

- Te weinig onderkenning van de cognitieve problematiek.
- Er is behoefte aan behandeling, maar er wordt te weinig doorverwezen.

Bij professionals:

- Te weinig aandacht voor cognitieve beperkingen/klachten/stoornissen bij MS-professionals.
- Te weinig kennis van en aandacht voor de behandelmogelijkheden.
- Diagnostiek en behandeling verhelderend en stressreducerend voor patiënt en omgeving (behoud van kwaliteit van leven (o.a. werk)).
- Geen consensus over screeningsinstrument voor cognitieve klachten en stoornissen.
- Locatieafhankelijke capaciteit voor zowel (protocollaire) diagnostiek als behandeling.

Overig

Mictie/defecatieproblemen, slaapproblemen en respiratoire klachten.

Consequenties hiervan serieus nemen, waarschuwen (voorlichting), voorkomen dat patiënt in sociaal isolement belandt, adequaat doorverwijzen.

Seksualiteit

Er is weinig aandacht voor seksuele problematiek. MS-verpleegkundige en neuroloog stemmen niet goed af. Taboeonderwerp. Sprake van onterecht stigma dat je als MS-patiënt geen volwaardige levenspartner bent. Behoeft dat er naar geïnformeerd wordt en bij voorkeur een brochure over seksualiteit.

Tandvleesontstekingen bij MS

Onderwerp Psychosociale problematiek

- Conclusies*
- Onderdiagnostiek van psychische en psychosociale problemen (depressie?). Diagnosen gemist. Weinig aandacht aan dergelijke problemen, professionals zien het niet als hun taak.
 - Capaciteitsprobleem: noodzaak doorverwijzing niet altijd gerealiseerd door afwezigheid voldoende zorgverleners.
 - Behandeling psychosociale problematiek schiet tekort. Te weinig expertise. Wel doorverwijzing naar algemene professionals, maar niet per se experts op het gebied van MS.
 - Informatiebijeenkomsten voor groep patiënten gegeven door professionals (neuroloog, maatschappelijk, MS-verpleegkundige, psycholoog) als zeer waardevol ervaren.
 - Behoeftte aan checklist waarbij verschillende psychosociale factoren in kaart worden gebracht, besproken met MS-verpleegkundige, eventueel verwijzing naar andere professionals.
 - Niet in elke regio zijn alle ziekenhuizen op de hoogte over verwijsmogelijkheden in de regio.
 - Weinig aandacht voor veranderingen in persoonlijkheid of gedrag, ondanks invloed op relatie tussen patiënt en zijn/haar gezin, collega's etc.
-

Onderwerp Zorg(netwerk)

- Conclusies*
- Professionals vrijwel zonder uitzondering gericht op somatische aspecten.
 - Care komt te weinig aan bod, terwijl care de kwaliteit van leven een meerwaarde kan geven.
 - Kijk naar het individu, wie is de mens achter de patiënt. Luister naar individu/patiënt.
 - Onvoldoende afstemming zorg tussen zorgverleners en patiënt en tussen zorgverleners onderling (onduidelijkheid verantwoordelijkheden en geen coördinatie).
 - Diversiteit aan voorlichting/informatievoorziening: wens voor sociale kaart in de regio. Kenniscentrum. Voorlichting en behandeling aangepast aan fase van de ziekte.
 - Goede dossierkennis (bijhouden) noodzakelijk.
 - Second opinion mogelijk in elke fase van de behandeling. Overstappen naar andere neuroloog bij geen goede relatie behoort tot de mogelijkheden.
 - Wens casemanager en betere psychosociale begeleiding.
 - Wens vertrouwensbasis patiënt en hoofdbehandelaar/casemanager met bijv. MS-verpleegkundige als casemanager/zorgconsulent.
 - Adequaate en snel realiseren voorzieningen, hulpmiddelen en zorg (transmuraal).
 - Grote groep MS'ers weet nog niet wat MS in hun leven doet en hoe MS in hun leven past.
 - Noodzaak psychische begeleiding: acceptatie van MS in leven patiënt (zie "psychosociale klachten").
 - Knelpunt: jongeren in een verpleeghuis.
-

Onderwerp Revalidatie**Conclusies** Onduidelijkheid over standpunt m.b.t. revalidatie.

- Wanneer verwijzing naar revalidatiearts?
 - Indicatiestellingen?
 - Evidence based c.q. best practice m.b.t. revalidatie? (incl. oefentherapie, ergotherapie, logopedie, enz.).
 - Wens om te komen tot stappenplan m.b.t. behandeling spasticiteit.
-

Onderwerp Arbeid**Conclusies** Onduidelijkheid over arbeidsmogelijkheden in relatie tot mate van klachten (bijv. vermoeidheid), lichamelijke handicap en cognitieve beperkingen. In de praktijk leidt dit regelmatig tot conflicten tussen patiënten en UWV.**Begeleiding werk en MS**

- Betere overleglijnen tussen werkgever, bedrijfsarts en UWV.
- Snellere verwijzing naar bedrijfsarts na diagnose wenselijk, ook zonder verzuim.
- Verbetering van het beeld van werknemer met MS bij werkgevers.
- Bedrijfsarts moet onafhankelijk zijn en niet belang van werkgever voorop stellen.
- Bekendheid over aanpassingsmogelijkheden verbeteren bij werkgevers.
- Mogelijkheid voor flexibele werktijden.
- Mogelijkheden voor voorzieningen, bijv. aangepast toilet, rustplek.
- Goed overleg tussen betrokkenen over mogelijke werkzaamheden.
- Onvoldoende (deskundige) begeleiding bij reïntegratie in en aanpassing van arbeid en functioneren en participeren.
- Motivatie patiënt: keuzes maken op basis waarvan (ook studiekeuze bij jongere patiënten).

Knelpunten (beoordeling) belastbaarheid

- Wisselend beloop bemoeilijkt beoordeling.
 - Theoretische mogelijkheden UWV versus praktische mogelijkheden bij de werkgever botsen met elkaar.
 - Individuele beoordelingen door verzekeringsarts: soms te sterk beperkt en soms te weinig beperkt. Eventueel (beoordeling) belastbaarheidsonderzoek door revalidatiearts.
 - Onbekendheid van de patiënten (maar ook curatieve zorgverleners) over sociale wetgeving, waardoor vaak onbegrip.
 - Bij 80-100% arbeidsongeschiktheid zou patiënt recht moeten houden op reïntegratiemogelijkheden/ondersteuning. Dit gebeurt nagenoeg niet. Vooral voor jongeren belangrijk.
-

Onderwerp Patiënt en zijn/haar omgeving

- Conclusies**
- Onvoldoende aandacht voor sociale context van patiënt (omgeving, gezin).
 - Follow-up: aandacht voor mens achter de MS-patiënt: neuroloog/MS-verpleegkundige/consulente proberen oog te houden op de thuissituatie.
 - Indien nodig andere hulp aanbieden. Sociale invloeden hebben weerslag op patiënt.
 - Patiënt onttrokken (afgehaakt) aan behandeling gaat onnodig achteruit: belangrijke functie voor huisarts.
 - Rekening houden met wens patiënt: hun lijf, hun leven. Medicijnen verbeteren niet per definitie de kwaliteit van leven.
 - Bewustwording bij patiënt nodig: Je bent meer dan een MS'er. Niet in slachtofferrol, je verandert niet opeens na diagnose.
-

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

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

Bijlage 2: overzicht aanbevelingen

1. Inleiding

Op basis van een uitgebreide knelpuntenanalyse heeft de werkgroep de doelen geformuleerd voor de richtlijn MS. Uniforme diagnostiek, uniform medicamenteus beleid bij verschillende vormen van MS – vooral ten aanzien van immunomodulerende middelen – werkhervatting of -handhaving en advisering over het participeren in de maatschappij en multidisciplinaire integrale zorg staan hierbij centraal. Er is gekeken op welke gebieden de meeste winst te behalen is voor de patiënt en waar de meeste variatie in handelen tussen zorgverleners bestaat. 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, defecatieproblematiek en blaasfunctiestoornissen. Onderstaand een overzicht per hoofdstuk van alle aanbevelingen in de richtlijn MS.

2. Diagnostiek, vroege herkenning en begeleidende klachten

Aanbevolen wordt voor het stellen van de diagnose MS de gereviseerde McDonald-criteria uit 2010* te hanteren.

Wanneer op louter klinische gronden voldaan wordt aan de criteria voor disseminatie in tijd en plaats, wordt toch aanbevolen een MRI-scan van het centraal zenuwstelsel (CZS) te maken ter ondersteuning van de diagnose MS en om andere aandoeningen zo mogelijk uit te sluiten.

Aanbevolen wordt om een MRI-scan van het CZS te maken om een indicatie van de ziekteactiviteit te krijgen en om andere aandoeningen zo mogelijk uit te sluiten.

Bij CIS (Clinically Isolated Syndrome) wordt aanbevolen om de mogelijkheid van de diagnose MS met de patiënt te bespreken.

Aangezien er therapeutische mogelijkheden bestaan bij een CIS, is het naar de mening van de werkgroep aan te bevelen om verdere diagnostiek te doen.

Hoewel liquordiagnostiek niet altijd noodzakelijk is voor de diagnose MS, is dit onderzoek aan te bevelen bij twijfel aan de diagnose CIS of MS.

3. De immunomodulerende en immunosuppressieve behandeling

Aanbevolen wordt RRMS (relapsing-remitting MS) te behandelen met IFNB-1a of -1b (interferon- β) of glatirameeracetaat (GA), tenzij er bij klinische en radiologische follow-up geen ziekteactiviteit waarneembaar is. Aanbevolen wordt om in een gesprek met de patiënt met bewezen RRMS de voor- en nadelen goed te bespreken.

Overwogen kan worden CIS te behandelen met IFNB-1a of -1b of glatirameeracetaat indien sprake is van een klinisch relevante eerste exacerbatie en aanzienlijke radiologische activiteit (> 1 aankeurende laesie en/of > 9 T2-laesies op de eerste scan, of aankeuring/toename van T2 op een scan die tussen 3 en 6 maanden na CIS wordt herhaald).

Wanneer behandeling met IFNB-1a of -1b of glatirameeracetaat onvoldoende effect heeft (> 1 klinische relaps in het afgelopen jaar en ten minste 1 aankeurende laesie of een toename in T2-laesies (bij in totaal > 9 T2-laesies) op een recente scan van de hersenen), kan overwogen worden om over te gaan op andere medicatie voor RRMS, zoals natalizumab of fingolimod.

Ook ernstige bijwerkingen, contra-indicaties voor IFN of GA of ernstige prikangst kunnen een reden zijn om over te gaan op andere medicatie.

Indien op grond van de ernst van een relaps wordt besloten tot behandeling, wordt aanbevolen bij de behandeling van relapsen de voorkeur te geven aan intraveneuze behandeling met methylprednisolon in een dosering van 500 mg per dag gedurende 5 dagen of 1000 mg per dag gedurende 3-5 dagen.

Bij de behandeling van MS is er geen indicatie voor het gebruik van methotrexaat.

Gezien het bijwerkingenprofiel wordt het gebruik van azathioprine voor de behandeling van MS niet aanbevolen.

Bij de behandeling van MS is er geen indicatie voor het gebruik van cyclofosfamide.

Bij patiënten, die worden behandeld met IFNB, wordt aanbevolen om na 1 en 2 jaar IFNB-gebruik een NAb (neutraliserende antistoffen)- of MxA (Myxovirus resistance protein A)-bioactiviteitstest te verrichten. Echter, bij de patiënten met significante klinische en/of radiologische ziekteactiviteit moet, ongeacht de resultaten van de Nab-bioactiviteitstests, het staken van de IFNB en het beginnen met een ander medicament overwogen worden.

Het staken van immunomodulerende of immunosuppressieve behandeling bij MS wordt aanbevolen als er sprake is van ernstige bijwerkingen en bij het uitblijven van relapsen gedurende 3 jaar bij patiënten in de secundair progressieve fase. Hierbij moet rekening worden gehouden met de individuele omstandigheden, de wens van de patiënt en de ernst van de handicaps.

Aanbevolen wordt om de plaatsbepaling van nieuwe orale middelen en monoklonale antilichamen voor de behandeling van MS te volgen. De uiteindelijke toepasbaarheid zal vooral ook afhangen van de veiligheid op de lange termijn.

4. Diagnostiek van de gevolgen

4.1 Screeningsmethoden voor problemen bij activiteiten en participatie

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 (International Classification of Functioning, Disability and Health).

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 communicatieproblemen ontbreekt in generieke lijsten.

4.2 Diagnostiek van cognitieve stoornissen

Aanbevolen wordt om alle mensen met MS en hun naasten te informeren over de mogelijkheid dat er zich in de loop van jaren cognitieve stoornissen kunnen ontwikkelen. Gezien de geringe voorspelbaarheid ten aanzien van het moment van optreden, is het raadzaam de patiënt en zijn omgeving hierover in een vroeg stadium te informeren.

Aanbevolen wordt om binnen een behandelteam af te spreken wie hoe vaak informeert naar het cognitief functioneren.

Aanbevolen wordt om bij de aanwezigheid van cognitieve klachten een verwijzing naar de psycholoog en/of ergotherapeut te overwegen op basis van de aard van de klachten. Dit onderzoek wordt het beste verricht met een gerichte vraagstelling op basis van relevante achtergrondinformatie van andere disciplines.

Aanbevolen wordt om zelfrapportagevragenlijsten niet te gebruiken om cognitieve stoornissen bij mensen met MS op te sporen, maar wel als hulpmiddel om cognitieve klachten in kaart te brengen. Dit geldt ook voor proxyvragenlijsten, die nuttig zijn wanneer de patiënt verminderd inzicht heeft en/of er veel emotionele klachten en vermoeidheid een rol spelen.

Aanbevolen wordt om een testbatterij te gebruiken die een beeld geeft van ten minste de volgende cognitieve domeinen: snelheid van informatieverwerking, leren en geheugen, executief functioneren, visuospatiële waarneming en woordvloeiendheid.

Aanbevolen wordt om vragenlijsten voor vermoeidheid en stemming (angst en depressie) toe te voegen aan een neuropsychologische testbatterij (zie volgende paragrafen).

Aanbevolen wordt om de invloed van cognitieve stoornissen op (de activiteiten van) het dagelijks leven vast te leggen met ergotherapeutische observatiemethoden, bijvoorbeeld de AMPS (Assessment of Motor and Process Skills).

Aanbevolen wordt alert te zijn op de aanwezigheid van taalstoornissen en daarbij een logopedist(e) in te schakelen.

Aanbevolen wordt om neuropsychologisch onderzoek bij voorkeur niet te verrichten tijdens een relaps, maar bij voorkeur 4 tot 6 weken erna.

4.3 Diagnostiek van vermoeidheid

Aanbevolen wordt om de keuze van de vragenlijst/subschaal, die gebruikt gaat worden, afhankelijk te maken van het vermoeidheidsaspect en de tijd waarover moet worden gemeten.

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 ten minste 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.

4.4 Diagnostiek van conditieverlies

Aanbevolen wordt om de reguliere tests 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.

4.5 Diagnostiek van psychische en psychosociale problemen

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 te hanteren voor het inventariseren van depressieve klachten, zoals de BDI en de HADS. 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 een van de disciplines, bijvoorbeeld MS-verpleegkundigen. Deze discipline kan vervolgens bij eenvoudige 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.

5. Behandeling van de gevolgen

5.1 Behandeling van problemen bij activiteiten en participatie

Bij problemen op het gebied van activiteiten en participatie bij mensen met MS wordt multidisciplinaire revalidatiebehandeling aanbevolen. Hierbij moeten de behandeldoelen bij voorkeur onderling 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.

5.2 Behandeling van cognitieve stoornissen

Cognitieve revalidatie

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

Medicamenteuze behandeling

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.

5.3 Behandeling van vermoeidheid

Niet medicamenteuze behandeling

Aanbevolen wordt om de vaststelling dat vermoeidheid een probleem is aan de behandeling van vermoeidheid vooraf te laten gaan. Vervolgens moeten de factoren, die kunnen bijdragen aan vermoeidheid, behandeld worden.

Aanbevolen wordt om een multidisciplinaire op het individu toegesneden aanpak te kiezen, uitgaande van de gedachte dat aan MS gerelateerde vermoeidheid subjectief en multidimensionaal van karakter is en multifactorieel bepaald is.

Aanbevolen wordt om energiemangement en gedragsmatige adviezen, gericht op het efficiënter leren omgaan met een verminderd energieniveau (bijvoorbeeld door een ander activiteitenpatroon), te gebruiken om de kwaliteit van leven te verbeteren bij mensen met MS.

Aanbevolen wordt cognitieve gedragstherapie, gericht op het vervangen van negatieve gedachten over de vermoeidheid, te gebruiken om een bijdrage te leveren aan het verminderen van de vermoeidheidsklachten en het verbeteren van de kwaliteit van leven bij mensen met MS.

Overwogen kan worden om koelpakken te gebruiken voor tijdelijke vermindering van ervaren vermoeidheid.

Medicamenteuze behandeling

Het is te overwegen amantadine of modafinil te gebruiken als proefbehandeling in de behandeling van vermoeidheid bij mensen met MS nadat enkele logische oorzaken van vermoeidheid en vermoeibaarheid zijn uitgesloten.

5.4 Behandeling van conditieverlies

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 eenmaal met een langere submaximale intensiteit.

Wanneer een persoon met MS geen problemen ondervindt tijdens sportief bewegen is regelmatige evaluatie niet direct nodig. Wanneer er wel problemen optreden, kan de frequentie van evalueren verhoogd worden.

5.5 Behandeling van psychische en psychosociale problemen

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 behandel-effect 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 extrapiramidale bijwerkingen. Medebehandeling dan wel verwijzing naar een psychiater moet hierbij overwogen worden.

Aanbevolen wordt om, gezien de complexiteit van het veranderend levensperspectief en de psychiatrische comorbiditeit, 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.

6. Arbeidsparticipatie

6.1 Belemmerende en bevorderende factoren voor arbeidsparticipatie

De werkgroep beveelt aan om bij mensen met MS een individuele analyse te doen van bevorderende en belemmerende factoren met betrekking tot arbeidsparticipatie.

- Beoordeel de ziektespecifieke factoren en ga na of deze adequaat behandeld worden.
- Analyseer werkgerelateerde factoren.
- Analyseer de persoonlijkheidskenmerken en copingstijl van de cliënt en in welke fase van acceptatie hij of zij zich bevindt. Beoordeel of deze extra aandacht behoeven.
- Ga na wat voor de cliënt de motivaties waren en zijn om te werken. Maak een individueel plan op maat in overleg met de patiënt en de werkgever.

6.2 De beoordeling van arbeidsbelastbaarheid

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

6.3 Interventies voor re-integratie of arbeidsparticipatie

Aanbevolen wordt om de arbeidssituatie laagdrempelig in kaart te brengen, inclusief analyse van belemmerende en bevorderende factoren voor arbeidsparticipatie. De beïnvloedbare factoren vormen het uitgangspunt voor arbeidsrevalidatie. De bedrijfsarts gaat de factoren na die bij deze specifieke persoon van belang zijn in de arbeidsparticipatie door:

- 1 anamnese af te nemen bij de patiënt;
- 2 arbocuratief overleg met toestemming van de patiënt;
- 3 contact met de werkgever, na toestemming van de patiënt.

Aanbevolen wordt te beoordelen welke aanpassingen of vormen van begeleiding nodig zijn voor 'arbeidsrevalidatie' op maat, bijvoorbeeld:

- 1 begeleiding door de bedrijfsarts;
- 2 informatieverstrekking aan werkgever en collega's;
- 3 arbeidsdeskundige;
- 4 ergotherapeut/ergonoom;
- 5 multidisciplinaire revalidatie (met aandacht voor de psychosociale factoren en coping).

Aanbevolen wordt om de arbeidsrevalidatie en -re-integratie te bezien in het kader van het totale functioneren van de patiënt en om de bedrijfsarts en de revalidatiearts in onderlinge afstemming hierin een belangrijke rol te geven.

Aanbevolen wordt indien arbeidsparticipatie niet meer aan de orde is, te onderzoeken of niet betaalde arbeid of zinvolle bezigheden mogelijk zijn om de maatschappelijke participatie zo lang mogelijk te handhaven.

7. Organisatie van zorg

De zorg moet gericht zijn op het behoud dan wel het vergroten van de kwaliteit van leven.

De zorg moet multidisciplinair en geïntegreerd worden aangeboden en niet uitsluitend gericht zijn op medische aspecten. De werkgroep adviseert om het spectrum van mogelijke verschillende problemen goed in kaart te brengen en op basis daarvan in een netwerk van zorgverleners de juiste zorg te verlenen.

Mensen met MS moet men te allen tijde de mogelijkheden bieden om zodanige ondersteuning te krijgen opdat zij zo goed mogelijk in staat zijn zelf de regie over hun leven met MS te voeren.

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

De netwerkzorg moet zich ook uitstrekken tot de naasten en mantelzorgers.

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

Bijlage 3: Overige relevante richtlijnen

1. 2008: Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review). American Academy of Neurology (VS)
2. herzien 2008: Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux. Audition publique [En: Vaccination against the Hepatitis B virus and multiple sclerosis (9 November 2004)] HAS (FR) – French National Authority for Health (formerly: ANAES) (F)
3. herzien 2008: The Usefulness of Evoked Potentials in Identifying Clinically Silent Lesions in Patients with Suspected Multiple Sclerosis American Academy of Neurology (VS)
4. 2007: Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence (GB)
5. 2007: Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. American Academy of Neurology (VS)
6. 2006: EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. European Federation of Neurological Societies (EU) De richtlijn is op te vragen bij het CBO.
7. herzien 2006: Immunization and multiple sclerosis: a summary of published evidence and recommendations. American Academy of Neurology – Multiple Sclerosis Council (VS)
8. 2005: EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. European Federation of Neurological Societies (EU) De volledige richtlijn is op te vragen bij het CBO
9. 2005: Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. European Federation of Neurological Societies (EU) De richtlijn is op te vragen bij het CBO
10. 2004: Multiple sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. National Collaborating Centre for Chronic Conditions – NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence (GB)
11. 2003: The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. American Academy of Neurology – Child Neurology Society (VS)
12. 2003: The Use of Mitoxantrone (Novantrone) for the Treatment of Multiple Sclerosis American Academy of Neurology (VS)

13. herzien 2003: The Relationship of MS to Physical Trauma and Psychological Stress American Academy of Neurology (VS)
14. herzien 2003: Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. American Academy of Neurology – Multiple Sclerosis Council (VS)
15. 2002: Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis National Institute for Health and Clinical Excellence (GB)
16. 2008: Richtlijn probleemgedrag van Verenso: <http://www.verenso.nl/wat-doen-wij/vakinhoudelijke-producten/richtlijnen/probleemgedrag/>
17. 2009: CBO-richtlijn 'Depressie': http://www.cbo.nl/Downloads/1065/rl_depr_update_10.pdf
18. 2007: CBO-richtlijn "behandeling van neuropsychiatrische gevolgen van niet-aangeboren hersenletsel": http://www.cbo.nl/Downloads/302/rl_nah_2007.pdf
19. 2012: Richtlijn neurogeen blaaslijden <https://www.nvu.nl/Kwaliteit/Richtlijnen.aspx>





