

SAMENVATTING

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is een progressieve en fatale degeneratieve aandoening van de motorische neuronen bij volwassenen. Momenteel bestaat er geen curatieve behandeling voor ALS. Daarom richt de ALS-zorg zich op de behandeling van symptomen, het optimaliseren van het functioneren (dagelijkse activiteiten en participatie) en het behoud van kwaliteit van leven (KvL). In de huidige behandelrichtlijnen voor ALS ontbreekt bewijs voor de effectiviteit van psychologische interventies en (aerobe) fysieke training als toevoeging op de standaard zorg (SZ). Het doel van dit proefschrift was om onze kennis te vergroten over hoe het functioneren en de KvL van ALS-patiënten kan worden geoptimaliseerd.

Het eerste deel van dit proefschrift betreft onderzoek gericht op het vergroten van kennis over determinanten van het functioneren en de KvL, zoals het meten van veranderingen in aerobe capaciteit tijdens het ziektebeloop, het inzicht krijgen in de determinanten van beperkingen in maatschappelijke participatie en het systematisch beoordelen van relaties tussen psychologische factoren en KvL bij patiënten met ALS.

Het tweede deel van dit proefschrift betreft zowel het ontwerp als de resultaten van een onderzoek naar de effectiviteit van aerobe fysieke training (AFT) en cognitieve gedragstherapie (CGT) op het functioneren en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (KvL) bij ALS-patiënten met ALS die in staat zijn om te lopen. Beide interventies werden in **hoofdstuk 1** geïntroduceerd.

Hoofdstuk 2 beschrijft een studie waarin de haalbaarheid van het Åstrand-Ryhming (ÅR) - testprotocol werd onderzocht bij lopende patiënten met ALS. De ÅR-test is een submaximale ergometer test en meet de aerobe capaciteit, een maat voor fysieke fitheid van de patiënt. Deze test is nodig om de fysieke fitheid over de tijd te kunnen volgen. Om te beoordelen of het daadwerkelijk mogelijk was om deze test in het verloop van de ziekte te blijven gebruiken, werd gekeken naar 1) het percentage voltooide ÅR-tests, 2) het percentage behaalde steady states en 3) het percentage van de behaalde vooraf bepaalde hartfrequentie. Het afnemen van de ÅR-test bleek haalbaar in een kleine steekproef van mild aangedane patiënten met een spinaal begin van de ziekte, die in staat waren te lopen. Gedurende de longitudinale follow-up bleek het steeds vaker niet mogelijk om de ÅR-test volgens protocol af te nemen ten gevolge van ALS-gerelateerde symptomen zoals vermoeidheid, spierzwakte en krampen. De voltooiing van de test daalde van 7/7 tijdens de baselinemeting naar 10/21 tijdens de follow-up-metingen over een periode van 10 maanden. Hierdoor konden veranderingen in aerobe capaciteit niet succesvol worden gemonitord, waardoor het gebruik van het ÅR-testprotocol als uitkomstmaat in het ziektebeloop van patiënten met ALS beperkt lijkt. Om toch een indruk te krijgen van de fysieke fitheid tijdens het ziektebeloop van ALS, raden wij alternatieve maten, bijvoorbeeld accelerometers, aan.

In **hoofdstuk 3** staan participatiebeperkingen bij patiënten met ALS centraal. Participatiebeperkingen worden volgens de ICF gedefinieerd als “problemen die een persoon kan ervaren in levenssituaties”. Er wordt in deze studie onderzocht welke participatiebeperkingen lopende patiënten met ALS ervaren en met welke fysieke en psychologische factoren deze beperkingen samenhangen. Individuele cross-sectionele gegevens van 72 patiënten met ALS werden gebruikt om zelfgerapporteerde beperkingen in maatschappelijke participatie te meten aan de hand van de SIPSOC (Social Health Status Dimension) van het Sickness Impact Profile (SIP-68). Uit onze studie bleek dat beperkingen in participatie vaak voorkomen. In onze representatieve steekproef van nog lopende patiënten met ALS rapporteert 92% van de patiënten participatiebeperkingen. Meer dan tweederde van de patiënten ervaart beperkingen in huishoudelijke activiteiten en zware werkzaamheden buitenshuis. Meer dan eenderde neemt minder deel aan sociale activiteiten en besteedt minder tijd aan hobby's en recreatie. Daarentegen ervaren patiënten weinig beperkingen in het regelen van hun financiële zaken, het op bezoek gaan bij anderen en het naar buiten gaan. Deze beperkingen werden voor het grootste deel verklaard door fysieke factoren (54.9%), echter ook psychologische factoren (8.1%) droegen bij aan de verklaarde variantie van de beperkingen. Onze bevindingen geven aan dat lagere longcapaciteit, slechtere mobiliteit, vermoeidheid en gevoelens van hulpeloosheid samenhangen met beperkingen in participatie. Professionals in de ALS-zorg dienen zich bewust te zijn dat patiënten met ALS die nog kunnen lopen al beperkingen in hun participatie kunnen ervaren. Met name interventies gericht op longcapaciteit, mobiliteit, vermoeidheid en gevoelens van hulpeloosheid kunnen mogelijk bijdragen aan het verbeteren van participatie in de vroege ziektefase.

In **hoofdstuk 4** wordt een systematisch literatuuronderzoek beschreven naar de relaties tussen psychologische factoren (stemming, overtuigingen, persoonlijkheid) en gezondheidsgerelateerde KvL (KvL-G) en globale KvL bij patiënten met ALS. “Globale KvL” weerspiegelt de totale KvL, beoordeeld door de patiënt, en houdt ook rekening met andere, niet-medische concepten, zoals familie, sociale ondersteuning en vrienden. De *globale* KvL geeft in het algemeen een breder beeld van de impact van de ziekte op het leven van een individu dan de *gezondheidsgerelateerde* KvL. In totaal werden er 22 studies geïnccludeerd. Hogere niveaus van angst en depressie leken te zijn gerelateerd aan een lager KvL-G-niveau, terwijl hogere niveaus van religiositeit verband hielden met een betere globale KvL. Bovendien bleek de positieve relatie tussen religiositeit en spiritualiteit met globale KvL tijdens het ziektebeloop sterker te worden. Er was echter onvoldoende en inconsistent bewijs voor relaties tussen andere psychologische factoren, zoals copingstijl en KvL. De gevonden artikelen over psychologische factoren en KvL bij patiënten met ALS hebben verschillende beperkingen, waardoor de gevonden relaties kunnen zijn beïnvloed. Allereerst is er een grote verscheidenheid aan vragenlijsten die werd gebruikt bij het meten van zowel psychologische factoren als KvL. Ten tweede werden de geïnccludeerde patiënten in studies niet altijd geclusterd in dezelfde ziektefase (diagnostische, revalidatie- en terminale fase) om te bepalen welke psychologische factoren tijdens het ziektebeloop van invloed waren op KvL-G en globale KvL. Verder waren het vaak kleine studies en studies met een cross-sectioneel ontwerp. Het is belangrijk dat professionals zich bewust zijn van het feit dat angst, depressie, religiositeit en mogelijk ook andere psychologische factoren samenhangen met KvL, aangezien deze psychologische factoren mogelijk te beïnvloeden zijn en daarmee een positieve invloed op KvL kunnen hebben. Verder is het relevant om onderscheid te maken tussen KvL-G en globale KvL, omdat de KvL-G naar verwachting zal dalen gelijk aan de achteruitgang in lichamelijk en mentaal functioneren, terwijl de globale KvL meer samenhangt met andere factoren, zoals persoonlijkheid en existentiële vragen. Aanbevelingen voor verder onderzoek naar de rol van psychologische factoren in relatie tot KvL-G en globale KvL zijn 1) het uitvoeren van longitudinale studies met voldoende steekproefgrootte, 2) patiënten in dezelfde ziektefase te groeperen en 3) de uniformiteit te verbeteren van vragenlijsten voor KvL en psychologische factoren, en bij voorkeur ALS-specifieke vragenlijsten te gebruiken.

Het tweede deel van het proefschrift betreft zowel het ontwerp als de resultaten van een studie naar de effectiviteit van twee verschillende behandelingen, namelijk aerobe fysieke training (AFT) en cognitieve gedragstherapie (CGT) op het functioneren en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (KvL-G) bij patiënten met ALS (de FACTS-2-ALS studie).

In **hoofdstuk 5** wordt het ontwerp van de FACTS-2-ALS studie, een driearmige multicenter, gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT), met geblindeerde onderzoeksassistent, beschreven. De FACTS-2-ALS studie is één van de studies die is uitgevoerd binnen het FACTS-2-NMD consortium. Het acroniem FACTS-2-NMD staat voor Fitness And Cognitive behavioural TherapieS for Fatigue and ACTivitieS in NeuroMuscular Diseases. De studie had tot doel te onderzoeken of aerobe fysieke training (AFT) en cognitieve gedragstherapie (CGT) de achteruitgang in het functioneren en in de gezondheidsgerelateerde KvL bij patiënten met ALS konden vertragen. Patiënten die nog in staat waren om te lopen konden meedoen met de studie. Patiënten werden geworven in vijf Nederlandse ziekenhuizen en revalidatiecentra. Ze werden geloot naar één van de drie behandelarmen: AFT ten opzichte van standaardzorg (SZ), CGT ten opzichte van SZ of SZ alleen. AFT en CGT zijn behandelingen die effectief zijn gebleken bij andere neurologische aandoeningen. De hypothese was dat AFT de aerobe capaciteit vergroot of behoudt en dat CGT niet-helpende gedachten en inadequaat gedrag ombuigt, waardoor het functioneren en de KvL-G bij patiënten met ALS verbetert, vergeleken met de standaardzorg. De primaire uitkomstmaat was KvL-G, en werd gemeten met zowel de ALS Assessment Questionnaire (ALSAQ-40) als de Short Form 36 (SF-36). De uitkomstmaten werden bepaald op baseline, en op vier, zeven en tien maanden.

In **hoofdstuk 6** staan de resultaten beschreven van de studie waarbij CGT-behandeling werd gegeven. De CGT-studie is vroegtijdig stopgezet omdat de werving zeer traag verliep (15 patiënt-partner-koppels in 42 maanden) en omdat er weinig behoefte was aan gezamenlijke patiënt-partner CGT-sessies. De uitkomsten van de CGT van de 15 patiënt-partner-koppels werden wel geanalyseerd en lieten positieve

effecten zien voor patiënten en partners. De scores op de schaal voor emotioneel functioneren bij patiënten (ALSAQ-40-EF) en de partners (SF-36-MCS) waren significant beter in de CGT-groep dan in de SZ-groep ($p < 0.05$) en de partners ervaarden minder zorglast (significant lagere Caregiver Strain Index (CSI)) in de CGT-groep dan in de SZ groep ($p < 0.05$). Partners gaven, onverwacht, aan behoefte te hebben aan individuele psychologische ondersteuning. Onze resultaten suggereren dat patiënten met ALS die psychische problemen ervaren samen met hun partners, kunnen profiteren van gezamenlijke patiënt-partner CGT-sessies. Echter, door de methodologische beperkingen van de RCT kunnen we geen harde conclusies trekken over de effectiviteit van de CGT-behandeling op de KvL van ALS-patiënten en hun partners. De strenge selectiecriteria beperkten het aantal patiënten en partners dat deelnam aan de studie en daarmee de generaliseerbaarheid van de resultaten. Toekomstige studies dienen zich meer te richten op de verschillen in behoeften tussen patiënten en partners en de CGT-sessies dienen hierop aangepast te worden. Om de werving van patiënten en partners voor een toekomstige CGT-behandeling te vergroten, zou men kunnen overwegen om patiënten thuis te meten, een online CGT-behandeling aan te bieden, de selectiecriteria te verbreden, de onderzoeksperiode te verlengen en meer centra deel te laten nemen. We raden aan om “the Medical Research Council (MRC) framework for complex interventions” te gebruiken bij de ontwikkeling van nieuwe interventies.

De resultaten van de AFT-behandeling zijn beschreven in **hoofdstuk 7**. Zevenenvijftig van de 325 gescreende patiënten konden en wilden meedoen en werden geloot; 27 in de AFT + standaardzorg (SZ) en 30 in de SZ alleen. Er werden geen significante verschillen gezien tussen de twee groepen AFT + SZ en SZ alleen. De resultaten zijn weergegeven door te kijken naar verschillen in achteruitgang (negatieve helling in beloop van de tijd) op de primaire uitkomstmaten ziektespecifieke KvL-G: ALSAQ-40 (-1.07, 95% CI -2.6 tot 0.5, $p=0.172$) en generieke KvL-G: SF-36 MCS (0.24; 95% CI -0.7 tot 1.1, $p=0.576$) en SF-36 PCS (-0.51; 95% CI -1.4 tot 0.38, $p=0.233$). De fysieke training, AFT, leidde niet tot ongewenste bijwerkingen. Per-protocol (PP) analyse, waarin patiënten werden geanalyseerd die 75% of meer van de trainingen hadden volbracht, toonde significant minder achteruitgang in scores op de ALSAQ-40 (-1.88; 95% CI -3.8 tot 0.0, $p=0.046$) en FVC% (1.68; 95% CI -0.1 tot 3.5, $p=0.048$) in patiënten die de fysieke training, AFT, met standaardzorg volgden, vergeleken met de patiënten die alleen standaardzorg kregen. De groep patiënten die AFT konden volbrengen kenmerkte zich door een tragere ziekteprogressie bij aanvang van de studie. We adviseren om AFT niet in de standaardzorg op te nemen, aangezien AFT + SZ niet superieur was aan SZ alleen in het behoud van KvL-G. Daarbij werd AFT als te belastend ervaren door ALS-patiënten die nog in staat waren om te lopen. AFT bleek echter veilig. Patiënten met ALS die willen deelnemen aan AFT kunnen worden gerustgesteld dat AFT niet zal leiden tot een snellere ziekteprogressie. Bij ALS-patiënten met een relatief trage ziekteprogressie, kan AFT leiden tot het behoud van de longfunctie en ziektespecifieke KvL-G. Verder onderzoek is nodig om de voordelen binnen onze subgroep te bevestigen.

In het afsluitende hoofdstuk van dit proefschrift, **hoofdstuk 8**, worden de belangrijkste bevindingen, de theoretische en methodologische overwegingen en de klinische implicaties bediscussieerd. Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek worden gegeven. De belangrijkste conclusies en aanbevelingen zijn:

- Het beloop van de aerobe capaciteit bij patiënten met ALS, die op baseline in staat zijn om te lopen, kan niet succesvol worden gemonitord met het Åstrand-Ryhming testprotocol. Patiënten waren gedurende het ziektebeloop niet in staat om het protocol te voltooien ten gevolge van ALS-gerelateerde symptomen zoals vermoeidheid, spierzwakte en krampen. Om toch een indruk te krijgen van de fysieke fitheid tijdens het ziektebeloop van ALS, raden wij alternatieve maten, bijvoorbeeld accelerometers, aan.
- Patiënten met ALS die nog in staat zijn om te lopen, ervaren al in een vroeg stadium van de ziekte participatiebeperkingen. Deze participatiebeperkingen worden voor het grootste deel verklaard door fysieke factoren, maar ook voor een klein deel door psychologische factoren. De ervaren beperkingen kunnen mogelijk worden verminderd door ALS-zorg die de longcapaciteit, mobiliteit, vermoeidheid en het gevoel van hulpeloosheid positief beïnvloedt.

- Meer angstklachten en gevoelens van somberheid hangen samen met een lagere gezondheidsgerelateerde KvL, terwijl hogere niveaus van religiositeit verband houden met een betere globale KvL. Relaties tussen psychologische factoren en KvL kunnen veranderen gedurende het ziektebeloop. Vervolgonderzoek is nodig om het huidige bewijs aan te vullen en te onderzoeken hoe psychologische factoren kunnen worden beïnvloed, teneinde de KvL van ALS-patiënten te verbeteren.
- Er is momenteel onvoldoende bewijs om een psychologische behandeling, in de vorm van gezamenlijke CGT-sessies voor patiënten met ALS en hun partners, aan te bevelen als toevoeging op de standaardzorg, aangezien CGT de KvL niet verbeterde bij een groep ALS-patiënten (met psychologische problemen) en hun partners. Toekomstige studies dienen zich meer te richten op de verschillen in behoeften tussen patiënten en partners en de CGT-sessies dienen hierop aangepast te worden.
- Om de werving van patiënten met ALS te vergroten voor het testen van toekomstige revalidatiebehandelingen zou men kunnen overwegen om patiënten thuis te meten, thuis een behandeling aan te bieden, waar mogelijk online, de selectiecriteria te verbreden, de onderzoeksperiode te verlengen en meer centra deel te laten nemen.
- Zestien weken matig-tot-hoge intensieve aerobe fysieke training wordt niet aanbevolen als toevoeging op de standaardzorg voor patiënten met ALS. AFT aanvullend op de standaardzorg leidt niet tot het behoud van het functioneren en/of van de gezondheidsgerelateerde KvL en is daarom niet superieur aan standaardzorg op zich. Daarbij werd de AFT als te belastend ervaren. Bij ALS-patiënten met een relatief trage ziekteprogressie, leidt AFT tot het behoud van de longfunctie en de ziektespecifieke gezondheidsgerelateerde KvL. Patiënten met ALS die willen deelnemen aan AFT kunnen worden gerustgesteld dat AFT niet zal leiden tot een snellere ziekteprogressie.