

Samenvatting

Hoewel MS-gerelateerde vermoeidheid effectief behandeld kan worden met cognitieve gedragstherapie (CGT) voor vermoeidheid, werd de implementatie van deze behandeling belemmerd door beperkte behandelcapaciteit van getrainde gedragstherapeuten. Daarbij was ook de effectiviteit van CGT op langere termijn onzeker en voor verbetering vatbaar. Dit proefschrift was gericht op het ontwikkelen en testen van 1) een blended behandelvorm van CGT voor MS-gerelateerde vermoeidheid en 2) een booster programma gericht op het verbeteren van de lange termijn effecten van de behandeling. Bij blended vormen van therapie worden spreekkamerconsulten gecombineerd met internet-therapie. Daarnaast richtte het proefschrift zich op het verkrijgen van meer inzicht in factoren die samenhangen met vermoeidheid en de behandelrespons op CGT in meerdere diagnosegroepen, met als doel om aanknopingspunten te vinden voor verbeteren van CGT voor vermoeidheid in de toekomst.

Hoofdstuk 1 geeft een literatuuroverzicht met betrekking tot behandeling van MS-gerelateerde vermoeidheid en beschrijft de opzet van het proefschrift.

Het proefschrift begint een uitgebreide beschrijving van de behandeling van een deelnemster aan onze behandelstudie. Op basis van de casusconceptualisatie worden in **hoofdstuk 2** de rationale en de behandelmodules van CGT voor MS-gerelateerde vermoeidheid uitgelegd en geïllustreerd.

Het doel van de studie in **hoofdstuk 3** was om te onderzoeken of ernstig vermoeide patiënten met MS een vermoeidheid- en fysieke activiteit-gerelateerde attentiebias (AB) en een somatische interpretatiebias (IB) laten zien. Deze IB en AB werden eerder aangetoond in patiënten met myalgische encephalomyelitis / chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS) en zouden mogelijk een rol kunnen spelen in het instandhouden van ernstige vermoeidheid bij MS. Deze biases in een groep MS-patiënten werden vergeleken met de biases in patiënten met ME/CVS en met gezonde controleproefpersonen. Alle deelnemers voerden een Visual Probe Task (VPT) uit die een vermoeidheid- en fysieke activiteit gerelateerde attentiebias beoogt te meten. Tevens kregen ze een IB taak die de tendens meet om ambiguë informatie op ofwel een somatisch dreigende manier ofwel een meer neutrale manier te interpreteren. The VPT werd afgenomen bij 38 MS patiënten, 44 ME/CVS patiënten, en 46 gezonde controleproefpersonen, de IB taak bij respectievelijk 156, 40 en 46 deelnemers. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de groepen met betrekking tot een vermoeidheid-gerelateerde AB of fysieke activiteit

gerelateerde AB. Beide patiëntgroepen hadden een sterkere neiging om ambigue informatie op een somatisch dreigende manier te interpreteren vergeleken met gezonde controleproefpersonen. De IB was significant sterker aanwezig bij MS patiënten in vergelijking met ME/CVS patiënten. IB was gecorreleerd met cognitieve reacties op symptomen bij MS patiënten. We concludeerden dat ernstig vermoeide MS patiënten de neiging hebben om ambigue informatie op een somatisch dreigende manier te interpreteren. Een somatische Informatiebias is niet bevorderlijk voor het omgaan met symptomen, en kan mogelijk bijdragen aan het in stand houden van ernstige vermoeidheid bij MS.

Hoofdstuk 4 behandelt de vraag of vermoeidheid transdiagnostisch behandeld kan worden. De studie onderzoekt of cognitieve en gedragsmatige reacties op symptomen: 1) verschillen tussen chronische aandoeningen en 2) het effect van CGT op vermoeidheid modereren en/of mediëren. Hiervoor werden data gebruikt van vier RCTs die de effectiviteit van CGT voor vermoeidheid onderzochten bij patiënten met ME/CVS (N=240), MS (N=90), Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) (N= 120) en Q-koorts gerelateerde vermoeidheid (QVS) (N=155). De primaire uitkomstmaat was ernst van vermoeidheid, gemeten met de subschaal vermoeidheid van de Checklist Individual Strength (CIS). In alle vier de studies na de ernst van de vermoeidheid significant af na behandeling. Instandhoudende factoren van vermoeidheid werden gemeten met de Cognitive Behavioural Responses to Symptoms Questionnaire (CBRQ), en verschillen op de CBRQ subschalen tussen de diagnosegroepen werden getest met ANCOVAs. Met behulp van lineaire regressie en mediatie analyses werd bepaald of CBRQ scores het behandel-effect modereerden of medieerden. Kleine tot middelgrote verschillen in CBRQ scores werden gevonden tussen de diagnosegroepen. Patiënten met hogere baseline scores op de subschalen schade en vermijding/rust lieten minder verbetering in vermoeidheid zien na CGT, ongeacht de diagnose. Afname in angst voor fysieke activiteit, catastroferen en vermijding/rust medieerden het positieve effect van CGT op vermoeidheid in alle diagnosegroepen. De studie concludeerde dat dezelfde cognitieve en gedragsmatige reacties op vermoeidheid het behandel-effect modereren en mediëren, onafhankelijk van diagnose. Dit ondersteunt een transdiagnostische benadering van vermoeidheid.

CGT is effectief gebleken in het verminderen van vermoeidheid bij MS patiënten direct na behandeling. Helaas zijn de lange termijn effecten niet consistent en is er ruimte voor verbetering. Daarnaast trekt face-to-face CGT een zware wissel op de beperkte behandelcapaciteit van getrainde gedragstherapeuten, en kan de reis naar de behandelcentra belastend zijn voor patiënten. Om die reden hebben we

“MS Fit” ontwikkeld, een blended CGT format voor MS-gerelateerde vermoeidheid, gebaseerd op het evidence-based face-to-face behandelprotocol. Tevens hebben we “MS Blijf Fit” ontwikkeld, een blended boosterprogramma om de lange termijn effecten van CGT voor MS-gerelateerde vermoeidheid te verbeteren. **Hoofdstuk 5** beschrijft het studieprotocol van twee RCTs gecombineerd in één studie, waarin de volgende vraagstellingen worden onderzocht: 1) is MS Fit niet minder effectief vergeleken met face-to-face CGT voor MS-gerelateerde vermoeidheid? en 2) is MS Blijf Fit effectief in het verbeteren van de lange termijn effecten van CGT voor MS-gerelateerde vermoeidheid vergeleken met geen booster sessies? In dit hoofdstuk worden tevens methodologische overwegingen besproken met betrekking tot o.a. de inhoud van de CGT, het personaliseren van de CGT, het borgen van de voorwaarden van een non-inferiority design en het analyseren van non-inferiority.

Hoofdstuk 6 beschrijft de resultaten van de non-inferiority RCT, waarin werd onderzocht of blended CBT niet minder effectief is dan face-to-face CGT in het verminderen van vermoeidheid bij ernstig vermoeide MS patiënten. Volgens plan werden 166 MS patiënten gerandomiseerd naar ofwel face-to-face CGT ofwel blended CGT. De primaire uitkomstmaat van ernst van de vermoeidheid gemeten met de CIS vermoeidheid subschaal direct na behandeling (week 20). Verschillen tussen de twee studiegroepen werden bepaald met een mixed model analyse, uitgevoerd door een statisticus die geen weet had van (blind was voor) de behandeling die deelnemers hadden gehad. De bovenste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval werd vergeleken met een vooraf bepaalde non-inferiority marge van 5.32 punten op de CIS. Blended CGT (N=82) was niet minder effectief dan face-to-face CBT (N=84) en leidde tot een significante vermindering van therapietijd met gemiddeld 3 uur. Het percentage patiënten met een klinisch relevante verbetering in vermoeidheid na behandeling was vergelijkbaar tussen beide groepen (63.8% in de face-to-face groep en 66.6% in de blended groep). Post-hoc analyses lieten zien dat patiënten sterker verbeterden wanneer ze de behandeling van hun voorkeur kregen. Er traden geen schadelijke gevolgen van de behandeling op. We concludeerden dat blended CGT een efficiënt en effectief alternatief is voor face-to-face CGT en dat het bieden van de behandeling van voorkeur de behandelresultaten kan optimaliseren.

Hoofdstuk 7 presenteert de resultaten van de tweede, booster RCT waarin wordt onderzocht of een blended boosterprogramma de behandelresultaten van CGT voor MS-gerelateerde vermoeidheid na een jaar kan verbeteren. Van de 166 MS patiënten die deelnamen in de non-inferiority RCT werden 126 patiënten, na afloop van de 20-weeken durende CGT voor MS-gerelateerde vermoeidheid,

gerandomiseerd naar ofwel een booster programma of geen booster programma (controle conditie). De primaire uitkomstmaat was de ernst van de vermoeidheid gemeten met de CIS vermoeidheid subschaal één jaar na de start van de behandeling (T52). Verschillen tussen de beide studiegroepen werden bepaald met mixed model analyse uitgevoerd door een statisticus die blind was voor de behandelconditie. Ernst van de vermoeidheid na een jaar verschilde niet significant tussen de booster- (N=62) en de controlegroep (N=64). Er was geen significante toename in ernst van vermoeidheid op T52 vergeleken met direct na behandeling (T20) in beide condities. We concludeerden dat de effecten van de behandeling tot een jaar werden behouden in beide condities. Het booster programma was niet effectief was in het verbeteren van de lange termijn effecten van CGT voor MS-gerelateerde vermoeidheid.

Tot slot wordt in **hoofdstuk 8** de klinische en wetenschappelijke relevantie van de bevindingen van de studies in dit proefschrift besproken.