

VU Research Portal

Outcome Measurement and Functional Prognosis in early Multiple Sclerosis

de Groot, V.

2007

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

de Groot, V. (2007). *Outcome Measurement and Functional Prognosis in early Multiple Sclerosis*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

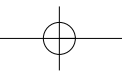
- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

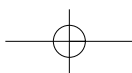
E-mail address:

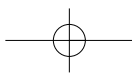
vuresearchportal.ub@vu.nl



SUMMARY

In CHAPTER 7 we discuss the methodological issues related to our study, the main findings, the recommendations for future research and the implications for clinical practice. We argue that potential sources of bias have a minor effect in our carefully documented cohort with few missing data. The main findings regarding the use of outcome measures in research and clinical practice are placed in the contexts of the ICF, generic versus disease specific outcome measures, and the use of outcome measures in groups versus individual patients. In the sections that discuss the main findings regarding functional prognosis we describe the difference between the analysis of longitudinal data with the intention to understand the relationships, *i.e.* try to ascertain whether a relationship may be causal, and the analysis of longitudinal data with the intention to predict certain outcomes. Recommendations for future research relate to responsiveness of outcome measures in individual patients, functional prognosis in this cohort with extended follow-up, Randomized Controlled Trials to develop treatments for the determinants that are related to social functioning, and validation studies of our prediction rules. In the section on clinical implications we give suggestions on how to deal with prognostic information in individual patients, discuss the limitations regarding the use of outcome measures to evaluate treatment effects in individual patient care, and urge clinicians to discuss the social consequences of MS with the patient in the early stage of MS.

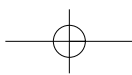




Samenvatting

In dit proefschrift worden de resultaten van het FuPro MS onderzoek (Functionele Prognose bij patiënten met Multipele Sclerose) beschreven. Dit onderzoek werd gefinancierd door de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO 940-33-009), en in nauwe samenwerking met de onderzoeksgroep functionele prognose bij chronische neurologische aandoeningen uitgevoerd. In de periode van 1998 tot 2000 werden alle achtereenvolgende patiënten die de poliklinieken neurologie van het VU medisch centrum, het Academisch Medisch Centrum, het Sint Lucas-Andreas ziekenhuis, het OLVG ziekenhuis en het Erasmus medisch centrum in Rotterdam bezochten, gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Honderdzesenvijftig recent (minder dan zes maanden geleden) gediagnosticeerde patiënten werden in het onderzoek ingesloten, en prospectief gevolgd gedurende drie jaar. In deze periode werden vijf metingen verricht. De diagnose werd gesteld aan de hand van de Poser-criteria voor zekere multipele sclerose (MS). Patiënten met andere neurologische aandoeningen, systemische ziekten of oncologische aandoeningen werden uitgesloten van deelname. De patiënten werden thuis bezocht om de uitval zoveel mogelijk te beperken. Vier goed getrainde onderzoekers verrichtten de metingen. In dit proefschrift worden het ziekteverloop van MS, de determinanten van dit verloop, en de klinimetrische eigenschappen van de meetinstrumenten die gebruikt worden om dit ziekteverloop te meten, bestudeerd.

HOOFDSTUK 2 bevat een systematische review van beschikbare methoden om comorbiditeit te meten. Van iedere meetmeth-



SAMENVATTING

ode wordt de validiteit en betrouwbaarheid bepaald. We doorzochten Medline en Embase met de trefwoorden comorbiditeit en multimorbiditeit om artikelen te identificeren waarin een meetmethode voor comorbiditeit wordt beschreven. De referenties van de gevonden artikelen werden bestudeerd om andere artikelen te identificeren. Met behulp van een standaard checklist werden de relevante gegevens uit de artikelen verzameld. Daarna werd van iedere methode de inhoud, concurrente, predictieve en construct validiteit, en de betrouwbaarheid bepaald.

Dertien methoden om comorbiditeit te meten werden geïdentificeerd: één methode waar eenvoudigweg het aantal comorbide aandoeningen werd geteld, en twaalf indexen. Voor alle methoden waren gegevens over inhoud en predictieve validiteit beschikbaar. Voor negen methoden waren gegevens over construct validiteit beschikbaar. Voor acht methoden waren gegevens over concurrente validiteit en interbeoordelaarsbetrouwbaarheid beschikbaar. Voor drie methoden waren gegevens over intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid beschikbaar.

We concludeerden dat de Charlson index, the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), the Index of Coexistent Disease (ICED) en de Kaplan index valide en betrouwbare methoden zijn om comorbiditeit te meten in klinische onderzoeksprojecten. De Charlson Index is de meest uitgebreid bestudeerde comorbiditeitsindex om mortaliteit te voorspellen. De CIRS omvat alle orgaansystemen zonder daarbij gebruik te maken van specifieke diagnoses. De ICED heeft een tweedimensionele structuur, waarmee ziekte-ernst en beperkingen gemeten worden. Dit kan goed bruikbaar zijn wanneer mortaliteit en beperkingen de uitkomsten zijn waar het onderzoek zich op richt. De Kaplan Index is speciaal ontwikkeld voor gebruik in onderzoek bij diabetes mellitus. Voor de overige indexen waren er onvoldoende gegevens beschikbaar om de klinimetrische eigenschappen te kunnen beoordelen.

In HOOFDSTUK 3 was het doel om de meest bruikbare meetinstrumenten te selecteren voor het meten van veranderin-

SAMENVATTING

gen in de vroege fase van MS. Alle honderdzesenvijftig recent gediagnosticeerde MS patiënten werden geïncludeerd in een drie jaar durend onderzoek, en gemeten met behulp van drieëntwintig meetinstrumenten uit de domeinen ziekte-specifieke uitkomsten, fysiek functioneren, mentale gezondheid, sociaal functioneren, en algemene gezondheid. Een Global Rating Scale (globale beoordelingsschaal, GRS) en de Expanded Disability Status Scale (EDSS) werden gebruikt als externe criteria om de Minimal Important Change (minimaal relevante verandering, MIC) voor ieder meetinstrument te bepalen. Vervolgens bepaalden we of het meetinstrument zijn MIC betrouwbaar kan detecteren. Van de meetinstrumenten die in staat waren hun MIC betrouwbaar te bepalen werd vervolgens per domein het meetinstrument dat het gevoeligst is om veranderingen te meten (responsief) geïdentificeerd.

Voor de bestudering van groepen patiënten bleken elf uitkomstmaten uit de domeinen fysiek functioneren, mentale gezondheid, sociaal functioneren en algemene gezondheid in staat om hun MIC betrouwbaar te detecteren. Van deze elf waren de Medical Outcome Study 36 Short Form subschaal physical functioning (SF36pf), de Disability and Impact Profile (DIP) subschaal psychological, het Revalidatie Activiteiten Profiel subschaal dagbesteding (RAPdb) en de DIP subschaal mental health de meest responsieve uitkomstmaten per domein. Over het geheel genomen waren de SF36pf en de RAPdb de meest responsieve uitkomstmaten. Echter, geen van de meetinstrumenten was in staat om in een individuele patiënt de MIC betrouwbaar te bepalen.

We concludeerden dat in de vroege fase van MS de SF36pf (fysiek functioneren) en de RAPdb (sociaal functioneren) de meest bruikbare meetinstrumenten zijn om veranderingen te meten in onderzoek.

In HOOFDSTUK 4 bestudeerden we het initiële verloop van het dagelijks functioneren bij patiënten met MS. Longitudinaal verzamelde gegevens van het gehele cohort van honderdzesenvijftig

SAMENVATTING

recent gediagnosticeerde patiënten uit de domeinen neurologische stoornissen, fysiek functioneren, mentale gezondheid, sociaal functioneren en algemene gezondheid werden gebruikt in de analyse. We maakten een *apriori* onderscheid tussen een groep waarbij de ziekte met een schub begon (relapse onset, n=128) en een groep waarbij dit niet het geval was (non-relapse onset, n=28).

Tijdens de eerste meting (binnen een half jaar na het stellen van de diagnose) zijn de neurologische stoornissen relatief mild voor de meeste patiënten, en ervaart 26,3% problemen met fysiek functioneren, 38,5% met sociaal functioneren, 9,0% met hun mentale gezondheid en 25,0% met hun algemene gezondheid. In de daaropvolgende drie jaar verslechteren de neurologische stoornissen en het fysiek functioneren in beide groepen; in de non-relapse onset groep is deze verslechtering meer uitgesproken en klinisch relevant. De mentale gezondheid liet een significante, maar niet klinisch relevante verslechtering zien voor beide groepen. Het sociaal functioneren en de algemene gezondheid veranderden niet significant in beide groepen.

Wij concludeerden dat in de initiële fase van MS, als de neurologische stoornissen nog relatief mild zijn en de mentale gezondheid nauwelijks is aangedaan, patiënten in beide groepen beperkingen in het dagelijks functioneren ervaren. Patiënten in de non-relapse onset groep hebben echter meer uitgesproken en progressieve neurologische verschijnselen die gepaard gaan met progressieve beperkingen in het fysiek functioneren, maar niet met progressieve beperkingen op andere domeinen.

In HOOFDSTUK 5 laten we de resultaten zien van een gedetailleerde analyse van de determinanten van sociaal disfunctioneren. Het doel was om de sterkste determinanten van sociaal functioneren in de eerste drie jaar na het stellen van de diagnose MS te identificeren. Alle longitudinaal verzamelde gegevens van het cohort van 156 patiënten werden gebruikt. Sociaal functioneren werd gemeten met behulp van de drie sociale subschalen van de Medical Outcome Study 36 Short Form (SF36) en een

SAMENVATTING

samengestelde uitkomstmaat die gebaseerd is op deze drie subschalen. Drieënveertig, grotendeels longitudinaal gemeten, determinanten werden verdeeld over de volgende vier clusters: twaalf patiënt- en ziektekaracteristieken, tien psychosociale karakteristieken, achttien basisfuncties, en drie basisvaardigheden. De resultaten werden stapsgewijs geanalyseerd met behulp van Generalized Estimating Equations (GEE). Eerst werden door middel van een *backwards* selectieprocedure de belangrijkste determinanten per cluster en per uitkomstmaat geselecteerd. In de tweede stap werd per uitkomstmaat bepaald – opnieuw met behulp van een *backwards* selectieprocedure – welke van deze determinanten, die afkomstig zijn uit verschillende clusters, het meest belangrijk zijn. In de derde stap onderzochten we of veranderingen in een determinant samenhangen met veranderingen in de uitkomst voor diezelfde patiënt (intra-individuele veranderingen). Tot slot verrichtten we een sensitiviteitsanalyse.

In de eerste stap werden in totaal zeventien determinanten geselecteerd. In de tweede stap vonden we dat vitaliteit, het aantal door de patiënt zelf gerapporteerde exacerbaties en de ervaren hoeveelheid sociale steun geassocieerd waren met sociaal functioneren in drie van de vier modellen. In de volgende stap vonden we dat bijna alle gevonden associaties berustten op intra-individuele veranderingen. In de laatste stap werd ook het T2-gewogen supratentoriële laesievolume geselecteerd.

Samenvattend kunnen we stellen dat vitaliteit, de ervaren hoeveelheid sociale steun, en ziekteactiviteit, dat wil zeggen het aantal door de patiënt zelf gerapporteerde exacerbaties, en het T2-gewogen supratentoriële laesievolume, determinanten zijn van een verminderd sociaal functioneren. Onze resultaten suggereren dat, in de vroege fase van MS, het nuttig kan zijn om de vitaliteit te verbeteren, bijvoorbeeld door een actievere levensstijl te adviseren, de ervaren hoeveelheid sociale steun te optimaliseren, bijvoorbeeld door counseling, en ziekteactiviteit te onderdrukken, bijvoorbeeld door het gebruik van interferon.

SAMENVATTING

In HOOFDSTUK 6 onderzochten we of het mogelijk is om het functioneren drie jaar na het stellen van de diagnose MS accuraat te voorspellen. Voor dit onderzoek gebruikten we de gegevens van 146 recent gediagnosticeerde MS patiënten. Voor de andere 10 patiënten ontbraken de gegevens over de situatie drie jaar na het stellen van de diagnose. Op baseline verzamelden we gegevens over de predictoren door middel van anamnese, neurologisch onderzoek en Magnetic Resonance Imaging (MRI). De zeven uitkomsten op drie jaar waren: onvermogen om tenminste 500 meter te lopen, gestoorde handfunctie, cognitieve stoornissen, incontinentie, onvermogen om auto te rijden of gebruik te maken van het openbaar vervoer, sociaal disfunctioneren, en geheel of gedeeltelijk gebruik maken van de WAO. We construeerden klinische predictieregels voor de modellen die, na interne *bootstrap* validatie, goed gekalibreerd waren (goede overeenstemming tussen voorspelde en waargenomen uitkomst), en goed konden discrimineren (gebied onder de *receiver operating characteristic curve* (AUC) groter dan 0,70).

De resultaten lieten zien dat de modellen voor het onvermogen om tenminste 500 meter te kunnen lopen, gestoorde handfunctie en cognitieve stoornissen goed gekalibreerd zijn. Discriminatie was voldoende voor alle modellen met uitzondering van het model dat sociaal disfunctioneren voorspelt (AUC = 0,67).

We toonden aan dat het onvermogen om tenminste 500 meter te kunnen lopen, gestoorde handfunctie en cognitieve stoornissen voorspeld kunnen worden met behulp van predictoren die rond het stellen van de definitieve diagnose MS zijn verkregen. De mogelijkheid om het fysiek en cognitief functioneren te voorspellen zou gebruikt kunnen worden om de counseling van patiënten met MS en het plannen van (revalidatie) behandeling te verbeteren.

In HOOFDSTUK 7 bediscussiëren we de methodologische kwesties gerelateerd aan onze studie, de belangrijkste bevindingen, de aanbevelingen voor toekomstig onderzoek en de impli-