

Fontys Paramedische Hogeschool

Opleiding Fysiotherapie

Afstudeerscriptie

Het bepalen van de trainingsintensiteit
voor cardiorespiratoire training bij
patiënten met Multiple Sclerose

-
Een systematische review

Student: Vanity Adams
Studentnummer: 2178823
Begeleider: Ellen van Korven
PGO niveau 3
Versie 1.0
Juni 2015

In opdracht van: Christian van Niekerk, Fysiotherapeut te Revalidatiecentrum Blixembosch

Voorwoord

Deze afstudeerscriptie is geschreven in het kader van het afstuderen aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven, opleiding Fysiotherapie. In de periode van februari tot juni 2015 heb ik me bezig gehouden met het schrijven van mijn afstudeerscriptie. De keuze voor deze literatuurstudie is ontstaan vanuit mijn afstudeerstage bij Revalidatiecentrum Blixembosch te Eindhoven.

In deze literatuurstudie is er onderzoek gedaan naar hoe fysiotherapeuten de cardiorespiratoire trainingsintensiteit dienen te bepalen bij het trainen van patiënten met Multiple Sclerose (MS), wanneer een verbetering van de cardiorespiratoire fitheid beoogt wordt. Tijdens mijn afstudeerstage bij Revalidatiecentrum Blixembosch heb ik voor het eerst MS patiënten behandeld. Hierbij is mijn interesse voor deze patiëntengroep flink gegroeid. Met deze scriptie kan ik een bijdrage leveren aan een groter project rondom de behandeling van MS patiënten binnen Revalidatiecentrum Blixembosch. Daarnaast geeft het mij meer inzicht in de behandeling van MS patiënten, een patiëntengroep waar ik in de toekomst graag mee zou willen werken.

Graag wil ik een aantal mensen bedanken voor de bijdrage aan de totstandkoming van mijn afstudeerscriptie. Allereerst wil ik mijn begeleidster Ellen van Korven bedanken voor het geven van begeleiding en feedback tijdens het gehele proces. Ook wil ik Christian van Niekerk bedanken, voor in eerste instantie een erg leerzame en leuke stageperiode en daarnaast ook voor zijn enthousiasme tijdens de realisatie van deze scriptie. Verder wil ik graag mijn medestudent, Karlijn van Herk, bedanken voor het geven van steun, feedback en tips. Tot slot bedank ik ook mijn ouders en vriend, die de afgelopen periode altijd voor me klaar hebben gestaan.

Heel veel plezier gewenst bij het lezen van mijn afstudeerscriptie.

Vanity Adams

Gastel, juni 2015

Samenvatting

Achtergrond: Multiple Sclerose (MS) is een chronische aandoening aan het centrale zenuwstelsel. MS patiënten zijn minder fysiek actief dan gezonde personen, wat negatief is voor de gezondheid. Om de cardiorespiratoire fitheid van MS patiënten te verbeteren, wordt cardiorespiratoire training aanbevolen. Er bestaat nog geen systematische review naar het bepalen van de trainingsintensiteit voor deze training. Het is belangrijk om te weten wat er aanbevolen wordt voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit, vanwege de prevalentie van een cardiovasculaire autonome disregulatie (CAD) bij MS patiënten. CAD heeft als gevolg dat de hartslag minder oploopt tijdens inspanning. Hierdoor zouden bepaalde manieren voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit niet bruikbaar zijn bij MS patiënten.

Onderzoeksvraag: “Hoe dient de trainingsintensiteit van cardiorespiratoire training bij MS patiënten bepaald te worden, om effectief te zijn voor het verbeteren van de cardiorespiratoire fitheid?”

Methode: In de zoekmachines van Pubmed en Embase is er gezocht naar relevante literatuur. De geïnccludeerde artikelen waren randomized controlled trials (RCT's) en clinical controlled trials, gericht op cardiorespiratoire training bij MS patiënten. De methodologische kwaliteit werd beoordeeld middels de Physiotherapy Evidence Database schaal. Er werd een Best Evidence Synthese toegepast.

Resultaten: Twaalf artikelen, met een slechte tot goede methodologische kwaliteit, werden geïnccludeerd. Er werd sterk bewijs gevonden voor het toepassen van een maximale inspanningstest om de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij MS patiënten te bepalen. Dit werd gebaseerd op vijf RCT's met statistisch significante resultaten. Daarnaast werd er op basis van twee RCT's ook sterk bewijs gevonden voor het toepassen van de Borg schaal.

Conclusie: Een maximale inspanningstest kan met voorzichtigheid aanbevolen worden voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij MS patiënten. Deze manier kan ook gebruikt worden wanneer de MS patiënt ook CAD heeft. Verder onderzoek is nodig om deze resultaten te ondersteunen of om andere manieren voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit aan te bevelen.

Abstract

Background: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system. MS patients are less physically active than healthy persons, which is negative for their health. To improve the cardiorespiratory fitness of MS patients, cardiorespiratory training is recommended. However, a systematic review about the determination of the training intensity of this training does not exist. It is important to know what is recommended for determining the training intensity, because of the prevalence of a cardiovascular autonomic dysregulation (CAD) in MS patients. As a result of CAD, the heartrate will rise insufficient. Therefore, some manners for determining the cardiorespiratory training intensity in MS patients will not be useful.

Research question: "How must the training intensity of cardiorespiratory training be determined, to be effective for improving the cardiorespiratory fitness of patients with MS?"

Method: There has been searched for literature in the databases of Pubmed and Embase. The included studies were randomized controlled trials (RCT's) and clinical controlled trials, concerning cardiorespiratory training in MS patients. Methodologic quality of the studies was assessed by the Physiotherapy Evidence Database scale. A Best Evidence Syntheses was performed.

Results: Twelve studies were included, with a methodologic quality ranging from poor to fair. Strong evidence was found for determining the cardiorespiratory training intensity in MS patients by maximal exercise testing, based on five RCT's with statistic significant results. Based on another two RCT's, strong evidence was found for the use of the Borg scale to determine the training intensity.

Conclusion: Maximal exercise testing can carefully be recommended for determining the cardiorespiratory training intensity in MS patients. This manner can also be used when the MS patient also has CAD. Further research is necessary to support the results of this study or to recommend other ways to determine the cardiorespiratory training intensity in MS patients.

Inhoudsopgave

1. Inleiding	5
2. Methode.....	8
2.1 Zoekstrategie	8
2.2 In- en exclusiecriteria	8
2.3 Selectieprocedure	9
2.4 Beoordeling methodologische kwaliteit.....	9
2.5 Data-extractie.....	10
2.6 Best Evidence Synthese	10
3. Resultaten.....	11
3.1 Selectieprocedure	11
3.2 Beoordeling methodologische kwaliteit.....	11
3.3 Data-extractie.....	12
3.3.1 Karakteristieken van de onderzoekspopulatie	12
3.3.2 Bepalen van de trainingsintensiteit	13
3.4 Best Evidence synthese.....	14
4. Discussie	16
5. Conclusie	21
Literatuur.....	22
 Bijlage I: Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	XXVI
Bijlage II: Zoekstrategie	XXVII
Bijlage III: PEDro-schaal.....	XXVIII
Bijlage IV: Data-extractietabel	XXIX

1. Inleiding

Multiple Sclerose (MS) is een chronische, immuun gemedieerde aandoening aan het centrale zenuwstelsel (CZS) (1-2). De aandoening wordt gekenmerkt door ontstekingshaarden op verschillende plaatsen in het CZS, welke aantasting van het myeline rondom het axon (demyelinisatie) als gevolg hebben. Hierdoor kan er uiteindelijk ook axonale schade optreden. Als gevolg van de schade aan het CZS kunnen er een groot aantal klinische verschijnselen optreden, die per individu verschillen. Veel voorkomende verschijnselen zijn krachtverlies, spasticiteit, gevoelsstoornissen, visusstoornissen, autonome stoornissen, evenwichtsstoornissen, vermoeidheid en cognitieve problematiek. Er bestaan verschillende beloopsvormen van MS. Karakteristiek voor deze beloopsvormen zijn verslechtingen van de MS-gerelateerde verschijnselen (exacerbaties), gevolgd door herstelmomenten (remissies), dan wel door geleidelijke progressie. Bij de benigne vorm bevindt zich lange tijd tussen twee exacerbaties, waarna remissie optreedt. Bij relapsing-remitting MS (RRMS) treden frequent exacerbaties op, met daarna fasen van remissie. RRMS gaat vaak over in secundair progressieve MS (SPMS), waarbij het beloop langzaam progressief wordt en er geen remissies meer optreden. Wanneer er sprake is van een langzaam progressief beloop vanaf de aanvang van de aandoening, wordt er gesproken van primair progressieve MS (PPMS) (1-2).

Het aantal mensen met MS werd in 2013 geschat op 2,3 miljoen wereldwijd (3). In een review van Pugliatti et al. (4) wordt de prevalentie van mensen met MS in Nederland geschat op 76 per 100.000 inwoners. In de kindertijd is de incidentie van MS laag, maar deze neemt toe na de leeftijd van 18 jaar. De incidentie van MS is het hoogste tussen het twintigste en vijftigste levensjaar (2). De aandoening komt twee keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen (4). MS is hiermee de meest voorkomende niet-traumatische, invaliderende aandoening onder jongvolwassenen in Nederland, als wel in heel Europa (1-3).

Uit een onderzoek van Motl. et al (5) blijkt dat MS patiënten beduidend minder fysiek actief zijn dan gezonde personen, wat alarmerend is gezien het belang van fysieke activiteit voor de gezondheid. Fysieke inactiviteit, gekenmerkt door sedentair gedrag, leidt in het algemeen tot een vergroot risico op chronische aandoeningen zoals cardiovasculaire aandoeningen, diabetes en obesitas (6-8). Dit is ook onderzocht onder patiënten met MS (5,9). Om deze gevolgen tegen te gaan, kan de cardiorespiratoire fitheid getraind worden. In het verleden werd training bij MS patiënten afgeraden op basis van de observaties van Uhthoff (10), waarbij er verergering van de MS-gerelateerde verschijnselen optrad bij een oplopende lichaamstemperatuur tijdens inspanning. Echter, de laatste jaren wordt er steeds meer onderzoek gedaan naar training bij MS patiënten, onder andere naar cardiorespiratoire training (11-12).

In verschillende reviews komt het positieve effect van cardiorespiratoire training bij MS patiënten op de cardiorespiratoire fitheid naar voren (11-12), vaak uitgedrukt in een verbetering van de maximale zuurstofopname (VO_2 -max). Daarnaast zou cardiorespiratoire training ook positieve effecten hebben op de kwaliteit van leven, de mobiliteit van de patiënten en de ervaren vermoeidheid (11-12). Bij deze

aanbevelingen wordt ook de Expanded Disability Status Scale (EDSS) score van de MS patiënten meegenomen. De aanbevelingen zijn gebaseerd op onderzoeken bij MS patiënten met een EDSS-score van < 7. De EDSS-score zegt iets over de mate van invaliditeit van de MS patiënt (13), deze is te zien in bijlage I. In de reviews van Latimer-Cheung et al. (11) en Dalgas et al. (12) wordt er aandacht besteed aan de intensiteit waarop getraind dient te worden. Echter, er wordt niets vermeld over het bepalen van deze cardiorespiratoire trainingsintensiteit. Om de cardiorespiratoire fitheid van MS patiënten te verbeteren, wordt er aanbevolen om te trainen met een intensiteit die overeenkomt met 60-80% van de maximale hartslag (Hf-max) of op 60% van de VO₂-max (11-12). Hierbij is het onduidelijk op welke manier deze trainingsintensiteit bepaald werd in de verschillende onderzoeken.

In een eerder afstudeerproject aan de Fontys Paramedische Hogeschool in 2014 is er een survey-onderzoek gedaan naar hoe fysiotherapeuten binnen revalidatiecentra in Nederland de trainingsintensiteit bepalen voor cardiorespiratoire training bij MS patiënten (14). Uit dit onderzoek blijkt dat de trainingsintensiteit op verschillende manieren wordt vastgesteld, waaronder aan de hand van een Åstrand test (40,7%), de zes minuten wandeltest (22,2%), subjectieve beleving volgens de Borg-schaal (29,6%), de volgens de leeftijd voorspelde Hf-max (14,8%) of een maximale inspanningstest (7,4%) (14). Er werd in dit onderzoek niet meegenomen welke waarden uit deze testen/formules gebruikt werden als trainingsintensiteit, zoals een percentage van de Hf-max, een percentage van de VO₂-max of een bepaalde score op de Borg-schaal.

Er bestaat nog geen systematische review naar het bepalen van de trainingsintensiteit van cardiorespiratoire training bij MS patiënten. Dit is echter wel belangrijk om te weten, omdat MS patiënten als gevolg van een autonome disregulatie ook een cardiovasculaire autonome disregulatie (CAD) kunnen hebben (15). De aanleiding van dit onderzoek is dan ook de prevalentie van CAD onder MS patiënten, welke in de literatuur tussen de 16% en 63% ligt (16–26). Uit onderzoek blijkt dat CAD al voor kan komen bij MS patiënten met een EDSS score van 2 of 3 (17). Wanneer een MS patiënt CAD heeft, loopt de hartslag (Hf) minder op tijdens inspanning in vergelijking met gezonde personen (27–29). Het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit middels een percentage van de voorspelde Hf-max, zou bijvoorbeeld in conflict kunnen komen met het gevolg van CAD op de Hf. De patiënt zou meer inspanning moeten leveren om het berekende percentage van de Hf-max te behalen, waardoor de patiënt te zwaar zou trainen. Ditzelfde principe kan ook van toepassing zijn wanneer de trainingsintensiteit bepaald wordt aan de hand van een sub-maximale inspanningstest, waarbij er vanuit de hartslagwaarden van de test een berekening gedaan wordt om de cardiorespiratoire trainingsintensiteit te bepalen. Het is dus belangrijk dat de fysiotherapeut de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bepaald op een manier die er niet voor zorgt dat een MS patiënt met CAD te zwaar zal trainen.

Een ander gevolg van CAD bij MS patiënten is onvoldoende stijging van de systolische bloeddruk (22,27). Dit kan leiden tot onvoldoende doorbloeding van de spieren en de hersenen tijdens inspanning, waardoor er tijdens training oververmoeidheidssymptomen op kunnen treden zoals een licht gevoel in

het hoofd en/of spiervermoeidheid (27,29). Voor de fysiotherapeut is het belangrijk om hier rekening mee te houden tijdens de training van MS patiënten. Naast het belang voor de fysiotherapeut, is er ook een maatschappelijk belang. Bij MS patiënten kunnen er als gevolg van overtraining, oververmoeidheidssymptomen optreden. Vermoeidheid heeft weer gevolgen op de sociale en maatschappelijke activiteiten van de MS patiënt. Uit onderzoek van Karatepe et al. (30) blijkt dat vermoeidheid een negatief effect heeft op de kwaliteit van leven van MS patiënten, waaronder ook de sociale functies binnen de maatschappij. Daarnaast blijkt uit onderzoek van Hakim et al. (31) dat MS in het algemeen al een grote impact heeft op de professionele carrière en daarmee de financiële situatie van MS patiënten. Verder gaf deze studie ook aan dat MS patiënten minder deelnemen aan sociale activiteiten vanwege de aandoening.

Het doel van dit literatuuronderzoek is een onderbouwde aanbeveling doen aan fysiotherapeuten voor het bepalen van de trainingsintensiteit van cardiorespiratoire training bij MS patiënten. Hierbij zal het verbeteren van de cardiorespiratoire fitheid als uitgangspunt gebruikt worden. Daarnaast zal er beoordeeld worden of de aanbeveling uit deze studie voor MS patiënten, mogelijk in conflict kan komen met het gevolg van CAD op de Hf als de patiënt CAD heeft. CAD zal niet in de vraagstelling van dit onderzoek meegenomen worden. Uit een pre-screening van de literatuur blijkt dat er nog geen onderzoek gedaan is naar training bij MS patiënten met CAD of naar training bij patiënten met CAD in het algemeen. Wel zal CAD in de discussie meegenomen worden. Op deze manier kan er beredeneerd worden waar vervolgonderzoek zich op zou moeten richten.

Vanuit bovenstaande doelstelling is de volgende onderzoeksvraag geformuleerd:

“Hoe dient de trainingsintensiteit van cardiorespiratoire training bij MS patiënten bepaald te worden, om effectief te zijn voor het verbeteren van de cardiorespiratoire fitheid?”

2. Methode

De onderzoeksvraag werd beantwoord door middel van een systematische literatuurstudie.

2.1 Zoekstrategie

In de eerste week van april 2015 is er via Pubmed en Embase gezocht naar relevante literatuur. Dit zijn zoekmachines waarin biomedische literatuur uit verschillende wetenschappelijke tijdschriften te vinden is. Zowel Pubmed als Embase doorzoeken de databank MEDLINE, waarbij in Pubmed de nieuwste referenties weergegeven worden. Pubmed zoekt naast de databank MEDLINE ook in de databank van het National Center for Biotechnology Information (NCBI). Embase zoekt daarnaast ook nog in de databank EMBASE.

Voor deze zoekprocedure werd een zoekstreng opgesteld. De volledige zoekstreng is bijgevoegd in bijlage II. De volgende zoektermen werden gebruikt om tot de onderzoekspopulatie te komen: Multiple Sclerosis, Multiple Sclerose, disseminated sclerosis en sclerosis disseminata. Om artikelen betreffende cardiorespiratoire training en cardiorespiratoire fitheid te vinden, werden de volgende zoektermen gebruikt: endurance, endurance exercise, endurance training, endurance fitness, aerobic exercise, aerobic training, aerobic fitness, cardiopulmonary exercise, cardiopulmonary training, cardiopulmonary fitness, cardiorespiratory exercise, cardiorespiratory training, cardiorespiratory fitness, physical fitness, physical exercise, physical training, aerobic capacity en physical capacity.

De zoektermen werden gecombineerd door het gebruik van de koppelwoorden “AND” en “OR”, om zo een zoekstreng op te stellen. De term “NOT” werd niet gebruikt. Zoektermen die uit twee of meer woorden bestonden, werden tussen aanhalingstekens gezet. In de databank Embase is ervoor gekozen om de restrictie “Limit to terms indexed in article as major focus” onder “Mapping” te gebruiken, omdat het merendeel van de gevonden artikelen zonder deze restrictie geen link hadden met de beoogde onderzoekspopulatie. Er is geen taalrestrictie toegepast, omdat er via het internet eventueel naar een Engelstalige versie van het artikel gezocht kon worden.

2.2 In- en exclusiecriteria

Tijdens de selectieprocedure werden onderstaande inclusiecriteria gehanteerd.

- Wetenschappelijke, full-tekst literatuur
- De patiëntengroep bestaat uit patiënten met MS
- De cardiorespiratoire training is gericht op het verbeteren van de cardiorespiratoire fitheid
- Er is een beschrijving aanwezig van hoe de trainingsintensiteit bepaald is
- De onderzoeksdesigns van de artikelen zijn Randomized Controlled Trials (RCT's) of Controlled Clinical Trials (CCT's)
- De artikelen zijn Engelstalig of Nederlandstalig

Er werden naast de inclusiecriteria geen extra exclusiecriteria opgesteld. Om zo volledig mogelijk te zijn, werden artikelen uit alle jaartallen geïncludeerd.

2.3 Selectieprocedure

Om tot aan de geïncludeerde artikelen te komen, werd er een screening gedaan. De inclusiecriteria beschreven in paragraaf 2.2 werden hiervoor gebruikt. De gegevens van de selectieprocedure werden verwerkt in een flowchart. De gevonden artikelen werden toegevoegd aan “My Library” in het programma Mendeley Desktop, waarna duplicaten eruit werden gefilterd middels de tool “Check for duplicates”. Naast deze geautomatiseerde screening, werd er ook handmatig gescreend op duplicaten. Een variatie in spelling van twee dezelfde artikelen, kon ervoor zorgen dat deze niet als duplicaat gevonden werden bij de geautomatiseerde screening. Wanneer de titel en subtitel voldeden aan de inclusiecriteria, werd het abstract gescreend. Bij voldoen aan de inclusiecriteria, werd het full-tekst artikel gelezen en gescreend. Indien een full-tekst artikel werd geëxcludeerd, werd de reden hiervan genoteerd in de flowchart. Als de full-tekst versie van het artikel niet verkrijgbaar was via Pubmed, Embase of andere databanken met verschillende licenties, werden de auteurs van deze artikelen gecontacteerd via de mail. Als laatste werd de sneeuwbalmethode toegepast.

2.4 Beoordeling methodologische kwaliteit

De geïncludeerde RCT's en CCT's werden beoordeeld op methodologische kwaliteit middels de Physiotherapy Evidence Database schaal (PEDro-schaal), zie bijlage III. De PEDro-schaal is betrouwbaar en valide om RCT's te beoordelen op de methodologische kwaliteit (32-33). Vanwege de gelijkenis van CCT's met RCT's, met uitzondering van de randomisatie, werd de PEDro-schaal ook voor de geïncludeerde CCT's gebruikt. Om de volledigheid van de PEDro-schaal te behouden, werden de CCT's wel beoordeeld op de items betreffende randomisatie. De PEDro-schaal bestaat uit elf items. Van deze elf items bepalen tien items de methodologische kwaliteit (34). Het eerste item werd beoordeeld met 'ja' of 'nee' en werd niet meegenomen in de uiteindelijke score. Items twee tot en met elf werden beoordeeld met een score van nul of één. Vanuit deze items werd een somscore vastgesteld door het aantal positief scorende items bij elkaar op te tellen, waarbij er in totaal tien punten te behalen waren. Aan de hand van het behaalde aantal punten werd de methodologische kwaliteit van het artikel geclassificeerd. Deze classificatie staat weergegeven in tabel 1. Hoe hoger de somscore is, hoe beter de methodologische kwaliteit is, variërend van “slecht” tot “zeer goed” (34). De kwaliteitsbeoordeling van de artikelen werd gebruikt in de Best Evidence Synthese, waarbij de mate van bewijs van de resultaten geanalyseerd werd. Deze staat beschreven in paragraaf 2.6.

Tabel 1: Classificatie methodologische kwaliteit. Bron: Database Physiotherapy Evidence (34).

PEDro score	Classificatie
0-3 punten	Slecht
4-5 punten	Redelijk
6-8 punten	Goed
9-10 punten	Zeer goed

2.5 Data-extractie

De belangrijkste gegevens die relevant waren voor de onderzoeksvraag, werden uit de geïnccludeerde artikelen gefilterd en overzichtelijk in een data-extractietabel gepresenteerd, zie bijlage IV. De belangrijkste gegevens bestaan uit: auteur, titel, publicatiejaar, onderzoeksdesign, methodologische kwaliteit, karakteristieken van de onderzoekspopulatie, de interventiegroep, de controlegroep, het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit, de resultaten gericht op het verbeteren van de cardiorespiratoire fitheid en de conclusie van het onderzoek. Resultaten uit de onderzoeken werden beoordeeld op significantie. Hierbij werd een p-waarde van $<0,05$ als statistisch significant beschouwd.

2.6 Best Evidence Synthese

Indien de studies en interventies vergelijkbaar waren, werd er een Best Evidence Synthese toegepast. Hierbij werden design, methodologische kwaliteit en effect gecombineerd tot een algemene uitspraak. Voor de Best Evidence Synthese werden de criteria volgens van Tulder et al. (35) gebruikt, zie tabel 2. De mate van bewijs kon hierbij geclassificeerd worden. Naast de mate van bewijs werd er gekeken naar de grootte van het aantal studies dat het bewijsniveau aantoont. Indien dit minder dan 50% van het totale aantal gevonden studies bedroeg, werd het resultaat als 'geen bewijs' geclassificeerd (35).

Tabel 2: Best Evidence Synthese. Bron: van Tulder et al. (35).

Mate van bewijs	Criteria
Sterk bewijs	Gebaseerd op statistisch significante resultaten gemeten in ten minste 2 RCT's van hoge kwaliteit, met PEDRO-scores van minimaal 4 punten*
Matig bewijs	Gebaseerd op statistisch significante resultaten, gemeten in ten minste 1 RCT van hoge kwaliteit en ten minste 1 RCT van lage kwaliteit (< 3 punten op PEDro) of 1 Controlled Clinical Trial (CCT) van hoge kwaliteit*
Gering bewijs	Gebaseerd op statistisch significante resultaten, gemeten in ten minste 1 RCT van hoge kwaliteit of ten minste 2 CCT's van hoge kwaliteit (in afwezigheid van RCT's van hoge kwaliteit)*
Aanwijzingen	Gebaseerd op statistisch significante resultaten, gemeten in ten minste 1 CCT van hoge kwaliteit of RCT van lage kwaliteit (in afwezigheid van RCT's van hoge kwaliteit)*, of ten minste 2 studies van niet-experimentele aard met voldoende kwaliteit (in afwezigheid van RCT's en CCT's)*
Geen of onvoldoende bewijs	In die gevallen waarin de resultaten van de geïnccludeerde studies niet voldoen aan de bovengenoemde niveaus van bewijskracht, of in die gevallen waarin conflicterende (statistisch significante positieve en statistisch significante negatieve) resultaten aanwezig zijn tussen RCT's en CCT's, of in die gevallen waarin geen enkele studie geïnccludeerd kon worden

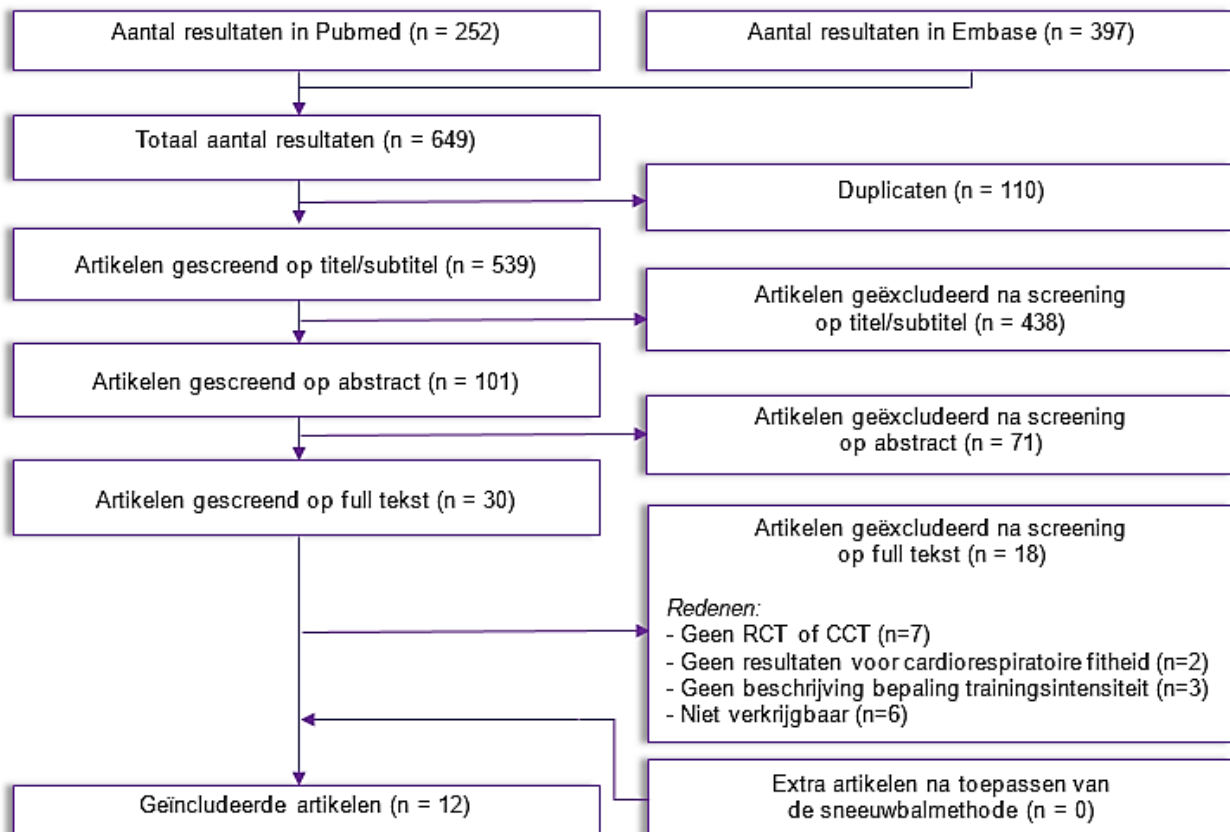
*Indien het aantal studies dat bewijs aantoont minder dan 50% bedraagt van het totale aantal gevonden studies in dezelfde categorie van methodologische kwaliteit en studiedesign (RCT, CCT of pre-experimentele studie), wordt het resultaat als 'geen bewijs' geclassificeerd.

Afkortingen: **RCT**, Randomized Controlled Trial; **CCT**, Clinical Controlled Trial

3. Resultaten

3.1 Selectieprocedure

De gehele selectieprocedure staat weergegeven in een flowchart, welke te zien is in figuur 1. De zoekstrategie leverde in totaal 649 resultaten op. Onder deze 649 artikelen zaten 110 duplicaten, waardoor er 539 verschillende artikelen over bleven om te beoordelen op de inclusiecriteria. Na het uitvoeren van de selectieprocedure werden twaalf artikelen geïncludeerd. Onder de twaalf artikelen waren er negen RCT's (36–44) en drie CCT's (45–47), die gepubliceerd werden tussen 1996 (40) en 2015 (44).



Figuur 1: Flowchart selectieprocedure.

3.2 Beoordeling methodologische kwaliteit

De beoordeling van de artikelen op methodologische kwaliteit staat weergegeven in tabel 3. De PEDro-score van de artikelen varieerde van twee tot acht punten, wat gelijk staat aan een slechte tot goede methodologische kwaliteit (34). Zeven artikelen werden geclassificeerd als goede methodologische kwaliteit (36–38,40–41,43–44). Het artikel van Wens et al. (44) had met acht punten de hoogste PEDro-score van alle geïncludeerde artikelen. Vier artikelen werden geclassificeerd als redelijke methodologische kwaliteit (36,39,42–43). Enkel het artikel van Rasova et al. (47) had met een PEDro-score van drie een slechte beoordeling. De kwaliteitsbeoordeling werd gebruikt in de Best Evidence Synthese in paragraaf 3.4, om de mate van het bewijs van de resultaten te classificeren.

Tabel 3: Beoordeling op methodologische kwaliteit.

Referentie	Item											Score
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Totaal
	In- / exclusie criteria	Randomisatie	Blinding van randomisatie	Vergelijkbare groepen	Blinding participanten	Blinding therapeuten	Blinding beoordelaars	Primaire uitkomstmaat	Intention to treat	Statistische vergelijking	Puntschatting & spreidings-maten	
Bjarnadottir et al. (36)	Ja	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	6
Briken et al. (37)	Ja	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	7
Castellano et al. (45)	Ja	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	4
Hansen et al. (38)	Ja	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	7
Mostert et al. (39)	Ja	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	4
Petajan et al. (40)	Ja	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	6
Ponichtera-Mulcare et al. (46)	Nee	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	4
Rampello et al. (41)	Ja	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	7
Rasova et al. (47)	Ja	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	3
Schulz et al. (42)	Ja	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5
Skjerbaek et al. (43)	Ja	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	7
Wens et al. (44)	Ja	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	8

3.3 Data-extractie

De belangrijkste gegevens die relevant waren voor de onderzoeksvraag, werden uit de twaalf geïnccludeerde artikelen gefilterd en weergegeven in een data-extractietabel, zie bijlage IV.

3.3.1 Karakteristieken van de onderzoekspopulatie

Het aantal geïnccludeerde MS patiënten in de studies varieerde van 11 (41,45) tot 52 (47). Opgeteld zijn er in alle twaalf artikelen 349 MS patiënten geïnccludeerd. Er werden meer vrouwen dan mannen geïnccludeerd, namelijk 194 vrouwen in totaal tegenover 102 mannen. In het artikel van Rasova et al. (47) werd het geslacht van de deelnemers niet vermeld. De leeftijdsrange van de MS patiënten lag tussen de 31 (46) en 68 jaar (46). De EDSS-score van de patiënten lag tussen een score van 1,0 (39,41,46) en 8,0 (43). Skjerbaek et al. (43) hebben als enige onderzoek gedaan bij MS patiënten met een hoge EDSS-score, namelijk bij patiënten met een score van 6,5 tot 8,0. De duur sinds de diagnose MS gesteld is, varieerde in de artikelen van 2 (39) tot 27 jaar (39). De beloopsvormen van MS van de geïnccludeerde deelnemers zijn RRMS (38,39,42,44,45), SPMS (37–39,42,43) en/of PPMS (37–39,42–44). Vijf artikelen gaven geen informatie weer over de beloopsvorm van MS van de geïnccludeerde deelnemers (36,40–41,46–47).

3.3.2 Bepalen van de trainingsintensiteit

In de twaalf artikelen werden vier verschillende manieren gebruikt om de trainingsintensiteit te bepalen. Dit werd gedaan middels een maximale inspanningstest, de 20-punts Borg schaal, een sub-maximale inspanningstest of een percentage van de voorspelde Hf-max.

In acht artikelen werd de cardiorespiratoire trainingsintensiteit van de MS patiënten bepaald aan de hand van de waarden die verkregen werden via een maximale inspanningstest (36-37,39–43,47). Deze test werd in vijf artikelen uitgevoerd op een fietsergometer (36,39,41-42,47). In het artikel van Briken et al. (37) waren er drie verschillende trainingsgroepen. De maximale inspanningstest werd in dit artikel afgestemd op de trainingsapparatuur in de interventie. Petajan et al. (40) maakten voor deze test gebruik van een gecombineerde arm-beenergometer. In het onderzoek van Skjerbaek et al. (43) werd er een armergometer gebruikt. Ieder artikel had voor de uitvoering van de maximale inspanningstest een protocol opgesteld, waarbij het wattage (W) per minuut of per twee minuten verhoogd werd. De protocollen staan per artikel beschreven in de data-extractietabel in bijlage IV. De test werd in alle artikelen afgebroken bij een maximale inspanning van de patiënt of bij het bereiken van een plateau van de zuurstofopname (VO_2). De trainingsintensiteit in alle artikelen was een matige intensiteit, waarbij een percentage van de VO_2 -max, maximale wattage (W-max) of Hf-max als uitgangspunt gebruikt werd.

In ieder artikel werd een verbetering van de cardiorespiratoire fitheid gemeten (36-37,39–43,47). De percentages van deze verbeteringen staan vermeld in de data-extractietabel in bijlage IV. In bijna al deze artikelen was deze verbetering statistisch significant, uitgedrukt in verbeteringen van de VO_2 -max, W-max, anaerobe drempel en/of maximale ventilatie (VE-max) (36-37,39–42,47). Voor een verbetering van de Hf-max werden geen statistisch significante resultaten gevonden. Skjerbaek et al. (43) waren de enige die geen significante verbetering vonden van de VO_2 -max. Opvallend is dat alleen in dit onderzoek MS patiënten met hogere EDSS-scores tussen de 6,5 en 8,0 werden geïnccludeerd. De significante resultaten die werden gevonden in het onderzoek van Briken et al. (37), waren alleen van toepassing voor de MS patiënten die de interventie en inspanningstest op een fietsergometer uitgevoerd hadden.

Hansen et al. (38) en Wens et al. (44) bepaalden de trainingsintensiteit van de cardiorespiratoire training bij MS patiënten middels de 20-punts Borg schaal. De interventies uit deze twee onderzoeken bestonden uit een combinatie van cardiorespiratoire training en krachtraining. Hierbij was de trainingsintensiteit 12 tot 14 Ratings of Perceived Exertion (RPE) op een schaal van 6 tot 20 punten. De cardiorespiratoire fitheid werd in deze onderzoeken gemeten aan de hand van een sub-maximale inspanningstest. In beide artikelen werd er een significante verbetering gevonden van de cardiorespiratoire fitheid, uitgedrukt in een daling van de Hf, de RPE en de lactaatconcentratie in het bloed bij dezelfde fietsintensiteit gedurende zes minuten. De percentages van deze verbeteringen staan vermeld in de data-extractietabel in bijlage IV. Wens et al. (44) vonden daarnaast een verbetering van de VO_2 , de afgifte van koolstofdioxide (VCO_2) en de ventilatie (VE). Deze resultaten waren echter niet statistisch significant.

Enkel Castellano et al. (45) bepaalden de trainingsintensiteit van de cardiorespiratoire training bij MS patiënten middels een sub-maximale inspanningstest. Bij de test in dit artikel werd er een zelfde protocol als bij een maximale inspanningstest gebruikt, echter werd de inspanning afgebroken wanneer de MS patiënt 85% van de vooraf voorspelde Hf-max bereikt had. Hierbij werd er wel een gasanalyse uitgevoerd. Vanuit de VO₂ waarden uit deze test, werd de VO₂-max voorspeld. In dit onderzoek werd er een statistisch significante verbetering van de cardiorespiratoire fitheid gevonden, uitgedrukt in de voorspelde VO₂-max. In dit artikel is er, in tegenstelling tot de andere geïnccludeerde artikelen, een gezonde groep personen gebruikt als controlegroep. Er werd geen statistisch significant verschil gemeten tussen de verbetering van de VO₂-max van de groep met MS patiënten en de groep met gezonde personen.

Een percentage van de voorspelde Hf-max werd alleen in het artikel van Ponichtera-Mulcare et al. (46) toegepast om de trainingsintensiteit van de cardiorespiratoire training bij MS patiënten te bepalen. In dit onderzoek werd in de groep MS patiënten met lagere EDSS-scores tussen de 1,0 en 3,0, een statistisch significante verbetering van de VO₂-max gemeten. In de groep MS patiënten met hogere EDSS-scores tot 6,0, was de verbetering van de VO₂-max niet statistisch significant. Daarnaast werd er ook een statistisch significant verschil gevonden tussen de twee groepen. De verbetering van de cardiorespiratoire fitheid in de groep MS patiënten met lagere EDSS-scores was significant hoger dan in de groep met hogere EDSS-scores. De cardiorespiratoire training werd in dit onderzoek uitgevoerd op een gecombineerde arm-beenenergometer.

3.4 Best Evidence synthese

Voor het uitvoeren van een Best Evidence Synthese, dienen de interventies vergelijkbaar te zijn (35). Vanwege deze reden werd er een onderscheid gemaakt tussen de interventies bestaande uit alleen cardiorespiratoire training en de interventies bestaande uit een combinatie van cardiorespiratoire training met krachttraining.

Cardiorespiratoire training

Er werd sterk bewijs gevonden voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij MS patiënten middels een maximale inspanningstest. Dit werd gebaseerd op vijf RCT's met statistisch significante resultaten voor de verbetering van de cardiorespiratoire fitheid, uitgedrukt in de VO₂-max en/of W-max (37,39–42). De EDSS-score van de MS patiënten in deze artikelen was ≤ 6,5. Het aantal artikelen dat bovenstaand bewijs aantoonde, bedroeg meer dan 50% van het totale aantal artikelen. Hierdoor werd het bewijs niet als 'geen bewijs' geclassificeerd (35). Slechts in één artikel werd er een statistisch significante verbetering van de anaerobe drempel gevonden (39). Hierdoor werd deze verbetering als gering bewijs geclassificeerd.

Er werd geen bewijs gevonden voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij MS patiënten middels een sub-maximale inspanningstest. In deze studie werd één CCT gevonden met statistisch significante resultaten voor de verbetering van de cardiorespiratoire fitheid, uitgedrukt in de

voorspelde VO_2 -max (45). Echter, dit is slechts één van de negen artikelen, wat overeenkomt met 11,1%. Hierdoor werd het bewijs volgens de criteria van van Tulder et al. (35) als 'geen bewijs' geclassificeerd in plaats van 'aanwijzingen'. Bovenstaande gold ook voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij MS patiënten middels een percentage van de voorspelde Hf-max. Hiervoor werd er ook slechts één CCT met statistisch significante resultaten gevonden voor de verbetering van de cardiorespiratoire fitheid (46), wat overeenkomt met maar 11,1% van het totale aantal artikelen.

Combinatie van cardiorespiratoire training en krachttraining

Er werd sterk bewijs gevonden voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij MS patiënten middels de Borg schaal. Dit werd gebaseerd op twee RCT's met statistisch significante resultaten voor de verbetering van de cardiorespiratoire fitheid, uitgedrukt in een daling van de Hf, RPE en lactaatconcentratie in het bloed (38,44). De EDSS-score van de MS patiënten in deze artikelen was $\leq 6,0$. Het aantal artikelen dat dit bewijs aantoonde, bedroeg meer dan 50% van het totale aantal artikelen. Hierdoor werd het bewijs niet als 'geen bewijs' geclassificeerd (35). Voor een daling van de VO_2 , VCO_2 en VE werden geen statistisch significante resultaten gevonden (38), en is er dus geen bewijs.

Er werd geen bewijs gevonden voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij gecombineerde training middels een maximale inspanningstest. Er was slechts één RCT met statistisch significante resultaten voor de verbetering van de cardiorespiratoire fitheid, uitgedrukt in de VO_2 -max (36). Een maximale inspanningstest werd slechts in één artikel met gecombineerde training gebruikt. Dit is 33,3% van het totale aantal artikelen met gecombineerde training, waardoor het bewijs dus als 'geen bewijs' geclassificeerd dient te worden volgens de criteria van van Tulder et al (35) in plaats van 'gering bewijs'.

4. Discussie

De doelstelling van deze systematische literatuurstudie was een antwoord verkrijgen op de onderzoeksvraag: “Hoe dient de trainingsintensiteit van cardiorespiratoire training bij MS patiënten bepaald te worden, om effectief te zijn voor het verbeteren van de cardiorespiratoire fitheid?”. Daarnaast zal er gekeken worden of de aanbevolen manier voor het bepalen van de trainingsintensiteit in deze studie, in conflict kan komen met de gevolgen van CAD op de Hf.

In deze studie werd er sterk bewijs gevonden dat de trainingsintensiteit van cardiorespiratoire training bij MS patiënten bepaald dient te worden aan de hand van een maximale inspanningstest. Dit bewijs werd gevonden op basis van vijf RCT's, die statistisch significante verbeteringen van de cardiorespiratoire fitheid vonden (37,39–42). De interventie bestond in deze artikelen uit cardiorespiratoire training. De EDSS-score van de MS patiënten in deze artikelen was $\leq 6,5$. Voor andere manieren voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij MS patiënten, werd geen bewijs gevonden.

Er werd ook sterk bewijs gevonden dat de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij MS patiënten bepaald kan worden met de 20-punts Borg schaal. De EDSS-score van de MS patiënten was $\leq 6,0$ voor deze aanbeveling. Bovenstaand bewijs werd gevonden op basis van twee RCT's, waarbij de interventie bestond uit een combinatie van cardiorespiratoire training en krachttraining (38,44). Voor andere manieren voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij gecombineerde training werd geen bewijs gevonden.

4.1 Interpretatie van de resultaten

De puntenscore op de items van de PEDro-schaal was per vraag verschillend. Geen enkel artikel scoorde punten op items vijf en zes, de blinding van participanten en therapeuten. Dit is te verklaren doordat er bij de interventiegroep cardiorespiratoire training of gecombineerde training werd uitgevoerd en bij de controlegroep geen training of een andere training. Hierdoor was het voor de deelnemers en therapeuten duidelijk wie er in welke groep zat. Alleen in de studies van Briken et al. (37) en Petajan et al. (40) werd er een intention-to-treat analyse uitgevoerd, in andere studies niet. De maximum score van tien punten werd dan ook niet behaald, waardoor geen enkel artikel beoordeeld werd met een zeer goede methodologische kwaliteit.

Alle artikelen scoorden wel een punt op item acht, het meten van een primaire uitkomstmaat bij $>85\%$ van de participanten. Alleen in de studie van Rasova et al. (47) waren de groepen niet vergelijkbaar. Mostert et al. (39) deden geen statistische vergelijking tussen de interventie- en controlegroep. Tot slot werd er in de artikelen van Bjarnadottir et al. (36) en Rasova et al. (47) alleen puntschattingen vermeld en geen spreidingsmaten. Uiteindelijk werden zeven artikelen beoordeeld met een goede methodologische kwaliteit. De studie van Wens et al. (44) kwam het beste naar voren bij de kwaliteitsbeoordeling.

De onderzoekspopulatie in de geïncludeerde artikelen was relatief klein, variërend tussen 11 (41,45) en 52 (47) deelnemers. Er is geen power-analyse gedaan in de geïncludeerde artikelen om de sample size

te berekenen. Wanneer de onderzoekspopulatie te klein is, kunnen de resultaten berusten op toeval en zijn deze dus minder betrouwbaar (48). De resultaten en de conclusie van deze literatuurstudie dienen dus met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. Bij vervolgonderzoek zou er voorafgaand aan het onderzoek middels een power-analyse de sample size berekend kunnen worden, zodat er met zekerheid gesteld kan worden dat de onderzoekspopulatie groot genoeg zal zijn om een significant verschil te detecteren (49).

Enkel in het artikel van Skjerbaek et al. (43) werden MS patiënten met hogere EDSS-scores van 6,5 tot 8,0 geïnccludeerd. In dit onderzoek werden geen significante resultaten gevonden na de interventie, maar er was wel een trend richting significantie te zien. Er werd namelijk een p-waarde van 0,06 gevonden (43). Er is meer onderzoek nodig naar (cardiorespiratoire) training bij MS patiënten met hogere EDSS-scores. In de geïnccludeerde artikelen waren de beloopsvormen RRMS, SPMS en PPMS. Echter, werd de beloopsvorm niet in ieder artikel vermeld en waren deze per artikel verschillend. Vanwege deze heterogeniteit kunnen de resultaten van de verschillende beloopsvormen niet vergeleken worden. Bij vervolgonderzoek zou men hier rekening mee kunnen houden, door bijvoorbeeld te kiezen voor het includeren van één van de beloopsvormen.

In het artikel van Castellano et al. (45) bestond de controlegroep uit gezonde personen. Hierdoor kon er geen vergelijking worden gemaakt tussen wel of geen training voor de groep MS patiënten. Rampello et al. (41) maakten gebruik van een RCT met een cross-over design, waarbij alle elf MS patiënten zowel de interventie als de controle-interventie uitgevoerd hebben. Mogelijk zijn de resultaten uit deze studie minder betrouwbaar, omdat de eerste interventiegroep na een tussenperiode van acht weken als controlegroep gediend heeft. Deze groep zou nog lange-termijn effecten kunnen hebben als gevolg van de eerste interventieperiode.

In de reviews van Latimer-Cheung et al. (11) en Dalgas et al. (12) wordt er een aanbeveling gedaan voor cardiorespiratoire training bij MS patiënten. Dit is een frequentie van twee tot drie keer per week, 30 minuten lang, met een matige trainingsintensiteit die overeenkomt met onder andere 60% van de VO_2 -max of 60 tot 80% van de W-max of Hf-max. Deze training komt overeen met de inhoud van de interventies die in deze studie ook significante resultaten vonden voor de verbetering van de cardiorespiratoire fitheid. Deze interventie kan dan ook aanbevolen worden voor MS patiënten. Daarnaast werd er in deze studie en in de reviews van Latimer-Cheung et al. (11) en Dalgas et al. (12) bewijs gevonden voor het verbeteren van de cardiorespiratoire fitheid van MS patiënten middels een combinatie van cardiorespiratoire training en krachttraining. Ook deze training kan aanbevolen worden voor het trainen van MS patiënten.

In deze studie werd er sterk bewijs gevonden dat de trainingsintensiteit van cardiorespiratoire training bij MS patiënten middels een maximale inspanningstest bepaald dient te worden. Opvallend is dat slechts 7,4% van de fysiotherapeuten in de revalidatiecentra van Nederland deze manier toe past (14). Bij gezonde personen is een maximale inspanningstest de gouden standaard voor het bepalen van de

cardiorespiratoire fitheid, uitgedrukt in de VO_2 -max (50). Uit een onderzoek van Heine et al. (51) blijkt dat een maximale inspanningstest ook valide is om de cardiorespiratoire fitheid te meten bij MS patiënten met een EDSS-score $\leq 4,0$. Bij een EDSS-score van $> 4,0$ lijkt de validiteit symptoom-gelimiteerd (51). Van den Akker et al. (52) hebben een literatuurstudie gedaan naar de veiligheid van een maximale inspanningstest bij MS patiënten. Hieruit komt naar voren dat er bij de uitvoering van zo'n test geen MS-gerelateerde schadelijke gebeurtenissen plaatsvonden tijdens of na de test.

Een maximale inspanningstest zal niet in conflict komen met het gevolg van CAD op de Hf. Als gevolg van CAD loopt de hartslag minder hard op tijdens inspanning dan bij gezonde personen (27–29,53). Bij een maximale inspanningstest worden alle waarden objectief vastgelegd (51). Uit deze waarden wordt bijvoorbeeld afgelezen welke Hf overeenkomt met een bepaald percentage van de VO_2 -max (51). Met die waarden wordt de trainingsintensiteit bepaald. Echter wordt er wel aanbevolen om onderzoek te doen bij MS patiënten met CAD, om te onderzoeken wat het effect is van een maximale inspanningstest op deze patiënten en wat voor effect cardiorespiratoire training bewerkstelligd.

Een maximale inspanningstest heeft echter wel een aantal beperkingen. Voor de uitvoering van zo'n test zijn lab-faciliteiten en de benodigde apparatuur noodzakelijk (51-52). Daarnaast dient de test uitgevoerd te worden door iemand die hierin gespecialiseerd is (52). De patiënt zal dus door de fysiotherapeut doorverwezen moeten worden om een maximale inspanningstest te ondergaan.

In deze studie werd er ook sterk bewijs gevonden voor het toepassen van de 20-punts Borg schaal om de trainingsintensiteit van de cardiorespiratoire training te bepalen (38,44). Onder de fysiotherapeuten in de revalidatiecentra van Nederland gebruikt 29,6% deze manier (14). De Borg schaal is een praktisch en goedkoop meetinstrument. Daarnaast zal de Borg schaal ook niet in conflict komen met de gevolgen van CAD. De Hf speelt namelijk geen rol bij de Borg schaal (54). Morrison et al. (54) concludeerden dat de Borg schaal gebruikt kan worden bij MS patiënten tijdens cardiorespiratoire training, vanwege de vergelijkbare RPE waarden met gezonde personen. Er is in deze conclusie echter geen rekening gehouden met de gevarieerde RPE waarden die naar voren kwamen. De RPE bij 75% van de VO_2 -max tijdens een maximale inspanningstest varieerde van 0,5 tot 6,0 op een 10-punts Borg schaal (54). Hieruit kan afgeleid worden dat er patiënten waren die de inspanning als 'zeer licht' aangaven, terwijl er al op 75% van de maximale inspanning gefietst werd. Daarbij is het bekend dat MS patiënten cognitieve beperkingen kunnen hebben (1-2), waardoor de scores uit de Borg schaal verkeerd geïnterpreteerd zouden kunnen worden. Alvorens de Borg schaal gebruikt wordt, is het belangrijk om te weten of de patiënt deze wel of niet goed interpreteert.

De Borg schaal werd alleen gebruikt in studies waarbij gecombineerde training gegeven werd. Hierdoor kon de Borg schaal niet mee worden genomen bij de analyse van de artikelen waarin alleen cardiorespiratoire training de interventie was. Doordat er in de Best Evidence Synthese geen vergelijking gemaakt kon worden, kan er geen gegeneraliseerd beeld gegeven worden voor het gebruiken van de Borg schaal. Toekomstige onderzoeken zouden meer duidelijkheid kunnen geven over het toepassen van de Borg schaal voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij MS patiënten.

Slechts in één artikel uit deze studie werd een percentage van de voorspelde Hf-max gebruikt om de trainingsintensiteit te bepalen (46), waardoor er geen bewijs gevonden werd voor de toepassing hiervan. Onder fysiotherapeuten in de revalidatiecentra van Nederland werd deze manier door 14,8% gebruikt (14). Uit een onderzoek van Bansi et al. (55) komt naar voren dat de berekende hartslagzone, middels een formule van de voorspelde Hf-max, bij MS patiënten vaak een overschatting was van de werkelijkheid. Hierdoor moest de patiënt een te hoge inspanning leveren om deze zone te bereiken. Het niet of minder hard oplopen van de Hf werd ook gezien in de onderzoeken naar CAD bij MS patiënten (27–29). Deze manier voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit lijkt dus niet geschikt te zijn bij MS patiënten en wordt voor nu ook niet aanbevolen om te gebruiken.

Een sub-maximale inspanningstest werd alleen in het onderzoek van Castellano et al. (45) gebruikt om de trainingsintensiteit te bepalen, waardoor er geen bewijs gevonden werd voor de toepassing hiervan. Opvallend is dat de meeste fysiotherapeuten in de revalidatiecentra van Nederland juist deze manier gebruikten, namelijk een percentage van 40,7% (14). In dit onderzoek werd vanuit de VO₂-waarden uit de test, de VO₂-max voorspeld. Hansen et al. (56) vonden echter dat ook de VO₂ minder stijgt bij MS patiënten tijdens sub-maximale inspanning in vergelijking met gezonde personen. Hierdoor kan het zijn dat de voorspelde waarden in het onderzoek van Castellano et al. (45) niet geheel kloppend waren. Er is meer onderzoek nodig naar het toepassen van maximale inspanningstest voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit, alvorens deze manier aanbevolen kan worden. Vervolgonderzoek is nodig om een sub-maximale inspanningstest aan te kunnen bevelen. Bij toekomstig onderzoek zouden er verschillende sub-maximale inspanningstesten meegenomen kunnen worden, bijvoorbeeld de bekendere Åstrand test of een andere duurtest.

4.2 Sterke en zwakke punten van deze studie

Een sterk punt van deze literatuurstudie is dat deze een systematische opzet heeft. Dit maakt de studie reproduceerbaar (48). Daarnaast is het een sterk punt dat relevante artikelen voortkomend uit de sneeuwbalmethode ook al verkregen waren via de zoekstrategie. Wanneer artikelen niet full-tekst verkrijgbaar waren via Pubmed, Embase of andere databanken met verschillende licenties, werden de auteurs van deze artikelen gemaild om de artikelen te verkrijgen. Er werden alleen studies geïnccludeerd met een RCT of CCT design, welke een hoger bewijsniveau hebben dan andere interventiedesigns (48). Daarnaast zijn deze studies goed met elkaar te vergelijken. Een ander sterk punt van deze studie is dat er een kwaliteitsbeoordeling gedaan is van de geïnccludeerde artikelen (48). De kwaliteitsbeoordeling was bewezen betrouwbaar en valide voor het beoordelen van de methodologische kwaliteit van RCT's (32,33). Tot slot is het ook een sterk punt dat er een Best Evidence Synthese werd uitgevoerd bij het analyseren van de data (48).

Een zwak punt aan deze studie is dat alle stappen van deze systematische literatuurstudie slechts door één persoon werden uitgevoerd. Wanneer bij vervolgonderzoek de zoekstrategie, selectieprocedure en beoordeling op methodologische kwaliteit door twee of meerdere onderzoekers zou worden uitgevoerd, zou de kwaliteit en de betrouwbaarheid van de literatuurstudie geoptimaliseerd kunnen worden (48). Er

is via twee zoekmachines gezocht naar literatuur. Wanneer er in vervolgonderzoek meerdere zoekmachines gebruikt worden, kunnen er wellicht meer artikelen geïnccludeerd worden. Door het gebruik van een brede zoekstreng, werden er veel artikelen verkregen die niet relevant waren voor dit onderzoek. Toch diende deze brede zoekstreng gebruikt te worden, omdat er anders relevante artikelen in de gebruikte zoekmachines gemist werden.

Een zwak punt van de kwaliteitsbeoordeling is de subjectiviteit ervan. Dit maakt het moeilijker om de verschillende items te beoordelen. Wanneer er in vervolgonderzoek meerdere onderzoekers de kwaliteit zouden beoordelen, zou er gediscussieerd kunnen worden over individuele verschillen. Een ander zwak punt, is dat de drie geïnccludeerde CCT's ook beoordeeld werden aan de hand van de PEDro-score. Vanwege de gelijkenis van CCT's met RCT's, is ervoor gekozen om de PEDro-score voor alle geïnccludeerde artikelen te gebruiken om ze met elkaar te kunnen vergelijken. Dit betekende wel dat de CCT's automatisch geen punten konden scoren op de vragen betreffende randomisatie.

4.3 Aanbevelingen voor de praktijk en vervolgonderzoek

Rekening houdend met de bewijsniveaus uit de resultaten en de interpretatie daarvan, wordt er met voorzichtigheid aanbevolen om een maximale inspanningstest toe te passen voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij MS patiënten. De fysiotherapeut dient hiervoor de MS patiënt door te verwijzen naar een specialist op het gebied van het afnemen van inspanningstesten. Vanaf een EDSS-score van 4 dient er rekening gehouden te worden met MS-gerelateerde verschijnselen die op kunnen treden (51).

Vanwege de cognitieve problematiek die op kan treden als gevolg van MS en de resultaten uit het onderzoek van Morrison et al. (54), kan de Borg schaal niet voor iedere MS patiënt aanbevolen worden. Alvorens de Borg schaal toegepast wordt, dient de fysiotherapeut eerst te weten of de patiënt deze wel goed kan interpreteren. Daarnaast was het niet mogelijk om de Borg schaal te generaliseren naar interventies bestaande uit alleen cardiorespiratoire training. Er is meer onderzoek nodig om de bruikbaarheid van de Borg schaal aan te kunnen tonen.

Gezien er slechts twaalf artikelen geïnccludeerd konden worden in deze literatuurstudie, wordt vervolgonderzoek aanbevolen. Hierbij kan rekening gehouden worden met de aanbevelingen uit paragraaf 4.1. In de toekomst is het noodzakelijk om meer onderzoek te doen naar de verschillende manieren voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit, om de resultaten uit deze studie te ondersteunen of om andere manieren dan een maximale inspanningstest aan te kunnen bevelen. Daarnaast is het van belang om onderzoek te doen naar training bij MS patiënten met CAD. Alleen op deze manier kan er met zekerheid een aanbeveling gedaan worden voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit bij MS patiënten, die niet in conflict komt met de gevolgen van CAD op de Hf.

5. Conclusie

Het doel van deze literatuurstudie was een aanbeveling doen voor het bepalen van de trainingsintensiteit van cardiorespiratoire training bij MS patiënten. Een maximale inspanningstest kan met voorzichtigheid aanbevolen worden om de cardiorespiratoire trainingsintensiteit te bepalen bij MS patiënten. Vanaf een EDSS-score van 4,0 dient er rekening gehouden te worden met MS-gerelateerde verschijnselen die op kunnen treden tijdens het afnemen van zo'n test. Een maximale inspanningstest zal niet in conflict komen met de gevolgen van CAD op de Hf, wanneer de MS patiënt ook CAD heeft. Om de Borg schaal of andere manieren voor het bepalen van de cardiorespiratoire trainingsintensiteit aan te bevelen, is er vervolgonderzoek nodig.

Literatuur

1. Minderhoud JM. Multiple Sclerose. 2nd ed. Houten/Diegem: Bohn Stafleu van Loghum; 1999.
2. Hijdra A, Koudstraal PJ, Roos RAC. Neurologie. 4th ed. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg; 2010.
3. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B V, et al. Atlas of MS 2013: A Growing Global Problem With Widespread Inequity. *Neurology* 2014;83:1022–4.
4. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006;13:700–22.
5. Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2005;11:459–63.
6. Blair SN, Kohl HW, Barlow CE, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera C a. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995;273(14):1093–8.
7. Pietiläinen KH, Kaprio J, Borg P, Plasqui G, Yki-Järvinen H, Kujala UM, et al. Physical inactivity and obesity: A vicious circle. *Obesity* 2012;127(2):358–66.
8. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* 2005;99(3):1193–204.
9. Slawta JN, Mccubbin J a, Wilcox AR, Fox SD, Nalle DJ, Anderson G. Coronary heart disease risk between active and inactive women with Multiple Sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(6):905–12.
10. Uhthoff W. Untersuchungen über die bei der Multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. *Arch Psychiat Nervenkrankh* 1889;21:55–116.
11. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: A systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94(9):1800–28.
12. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler* 2008;14:35–53.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.
14. Loijen R. Fontys Paramedische Hogeschool Afstudeerscriptie: “Trainingsintensiteit en Multiple Sclerose een survey onderzoek.” 2014;1–9.
15. Acevedo AR, Nava C, Arriada N, Violante A, Corona T. Cardiovascular Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2000;101(8):85–8.
16. De Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, Devos D, Ayachi M, Cassim F, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *J Neurol* 2001;248:297–303.

17. Hale LA, Nukada H, Du Plessis LJ, Peebles KC. Clinical screening of autonomic dysfunction in Multiple Sclerosis. *Physiother Res Int* 2008;13(1):176–88.
18. Labuz-Roszak B, Pierzchala K. Difficulties in the diagnosis of autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Auton Res* 2007;17:375–7.
19. Nasser K, Ten Voorde BJ, Adèr HJ, Uitdehaag BMJ, Polman CH. Longitudinal follow-up of cardiovascular reflex tests in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;155:50–4.
20. Merkelbach S, Dillmann U, Kölmel C, Holz I, Müller M. Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001;7:320–6.
21. Flachenecker P, Wolf a, Krauser M, Hartung HP, Reiners K. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neurol* 1999;246:578–86.
22. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka K V. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Mult Scler* 2001;7:327–34.
23. Kodounis A, Stamboulis E, Constantinidis TS, Liolios A. Measurement of autonomic dysregulation in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2005;112:403–8.
24. Gunal DI, Afsar N, Tanridag T, Aktan S. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: Correlation with disease-related parameters. *Eur Neurol* 2002;48:1–5.
25. Anema JR, Heijenbrok MW, Faes TJ, Heimans JJ, Lanting P, Polman CH. Cardiovascular autonomic function in multiple sclerosis. *J Auton Nerv Syst* 1989;26:77–84.
26. Adamec I, Bach I, Barušić AK, Mišmaš A, Habek M. Assessment of prevalence and pathological response to orthostatic provocation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013;324:80–3.
27. Senaratne MP, Carroll D, Warren KG, Kappagoda T. Evidence for cardiovascular autonomic nerve dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:947–52.
28. Hansen D, Wens I, Dendale P, Eijnde BO. Exercise-onset heart rate increase is slowed in multiple sclerosis patients: Does a disturbed cardiac autonomic control affect exercise tolerance? *NeuroRehabilitation* 2013;33:139–46.
29. White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and Multiple Sclerosis. *Sport Med* 2004;34(15):1077–100.
30. Karatepe AG, Kaya T, Günaydn R, Demirhan A, Çe P, Gedizlioğlu M. Quality of life in patients with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res* 2011;34(4):290–8.
31. Hakim E, Bakheit M, Bryant T, Roberts M, McIntosh-Michaelis S, Spackman J, et al. The social impact of multiple sclerosis - a study of 305 patients and their relatives. *Disabil Rehabil* 2000;22:288–93.
32. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther* 2003;83(8):713–21.
33. Macedo LG, Elkins MR, Maher CG, Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C. There was evidence of convergent and construct validity of Physiotherapy Evidence Database quality scale for physiotherapy trials. *J Clin Epidemiol [Internet]*; 2010;63(8):920–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.10.005>

34. Database Physiotherapy Evidence. PEDro Scale [Internet]. Available from: <http://www.pedro.org.au>
35. Van Tulder MW, Assendelft WJ, Koes BW, Bouter LM. Method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group for Spinal Disorders. *Spine* 2003;28(12):1290–9.
36. Bjarnadottir OH, Konradsdottir AD, Reynisdottir K, Olafsson E. Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Mult Scler* 2007;13(6):776–82.
37. Briken S, Gold SM, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler* 2014;20(3):382–90.
38. Hansen D, Wens I, Keytsman C, Verboven K, Op 't Eijnde B. Ventilatory function during exercise in multiple sclerosis and impact of training intervention : cross-sectional and randomized controlled trial [Internet]. 2014; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366519>
39. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8(2):161–8.
40. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39(4):432–41.
41. Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, et al. Effect of Aerobic Training on Walking Capacity and Maximal Exercise Tolerance in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Crossover Controlled Study. *Psychol Sci* 2007;87(5):357–61.
42. Schulz KH, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;225(1-2):11–8.
43. Skjerbæk AG, Næsby M, Lützen K, Møller AB, Jensen E, Lamers I, et al. Endurance training is feasible in severely disabled patients with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(5):627–30.
44. Wens I, Hansen D, Verboven K, Deckx N, Kosten L, Stevens ALM, et al. Impact of 24 Weeks of Resistance and Endurance Exercise on Glucose Tolerance in Persons with Multiple Sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;0(0):1-10.
45. Castellano V, Patel DI, White LJ. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 2008;104(6):1697–702.
46. Ponichtera-Mulcare JA, Mathews T, Barrett PJ, Gupta SC. Change in aerobic fitness of patients with multiple sclerosis during a 6-month training program. *Sport Med Train Rehabil* 1997;7(3-4):265–72.
47. Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zálisová M, Foubikova B, Martinkova P. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(2):227–34.
48. Wouters E, Zaalen Y Van, Bruijning J. *Praktijkgericht onderzoek in de paramedische zorg*. 2nd ed. Bussum: Coutinho; 2015.

49. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J* 2003;20(5):453–8.
50. Pichurko BM. Exercising Your Patient: Which Test(s) and When? *Respir Care* 2012;57(1):100–13.
51. Heine M, Hoogervorst ELJ, Hacking HGA, Verschuren O, Kwakkel G. Validity of maximal exercise testing in people with multiple sclerosis and low to moderate levels of disability. *Phys Ther* 2014;94(8):1168–75.
52. Van den Akker LE, Heine M, van der Veldt N, Dekker J, de Groot V, Beckerman H. Feasibility and Safety of Cardiopulmonary Exercise Testing in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;doi: 10.1016/j.apmr.2015.04.021.
53. Hansen D, Wens I, Dendale P, op 't Eijnde B. Exercise-onset heart rate increase is slowed in multiple sclerosis patients: Does a disturbed cardiac autonomic control affect exercise tolerance? *NeuroRehabilitation* 2013;33(1):139–46.
54. Morrison EH, Cooper DM, White LJ, Larson J, Leu SY, Zaldivar F, et al. Ratings of perceived exertion during aerobic exercise in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89(8):1570–4.
55. Bansi J, Riedel S. Exercise Intensities in MS - Comparison between the Physiological Threshold Values of a Cardiopulmonary Exercise Test and the Estimated Values by Training Formulas. *Int J Phys Med Rehabil* 2014;02(04):doi: 10.4172/2329–9096.1000212.
56. Hansen D, Wens I, Kosten L, Verboven K, op 't Eijnde B. Slowed Exercise-Onset VO2 Kinetics During Submaximal Endurance Exercise in Subjects With Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2013;27(1):87–95.

Bijlage I: Expanded Disability Status Scale (EDSS)

De EDSS is een schaal die gebruikt wordt om de graad van invaliditeit van MS patiënten te objectiveren, deze is te zien in tabel 4.

Tabel 4: Expanded Disability Status Scale. Bron: Kurtzke (13).

EDSS	Klachten / afwijkingen
0,0	Geen klachten of afwijkingen
1,0	Geen klachten, een enkele afwijking bij neurologisch onderzoek
1,5	Geen klachten, enkele afwijkingen bij neurologisch onderzoek
2,0	Een enkele klacht, afwijkingen bij neurologisch onderzoek
2,5	Enkele klachten, afwijkingen bij neurologisch onderzoek
3,0	Duidelijke klachten in een functie of lichte klachten over verschillende functies
3,5	Klachten over verschillende functies, maar volledig ambulant
4,0	Forse klachten en belemmeringen in verschillende functies; ambulant gedurende minimaal 12 uur; kan meer dan 500 meter lopen zonder hulp of rusten
4,5	Forse klachten en belemmeringen in verschillende functies; ambulant gedurende minimaal 12 uur; enige hulp nodig; kan meer dan 300 meter lopen zonder hulp
5,0	Volledige dagtaak niet meer mogelijk; loopafstand zonder hulp of rusten niet meer dan 200 meter
5,5	Volledige dagtaak niet meer mogelijk; loopafstand zonder hulp of rusten niet meer dan 100 meter
6,0	Af en toe aan een kant hulpmiddel nodig om 100 meter af te kunnen leggen
6,5	Meestal aan twee kanten steun of hulpmiddel nodig om 20 meter te kunnen afleggen
7,0	Kan, ook met hulpmiddelen, niet meer dan 5 meter afleggen; op rolstoel aangewezen
7,5	Kan niet meer dan enkele passen lopen; is aangewezen op rolstoel; hulp nodig bij vervoer
8,0	Aangewezen op rolstoel; grootste gedeelte van de dag uit bed; effectief gebruik van de armen
8,5	Bedlegerig gedurende vrijwel de hele dag; door enig effectief gebruik van de armen niet geheel afhankelijk
9,0	Geheel afhankelijk; bedlegerig; communicatie met anderen en eten is mogelijk
9,5	Geheel afhankelijk, bedlegerig; geen communicatie mogelijk
10,0	Overleden aan de gevolgen van MS

EDSS, Expanded Disability Status Scale; MS, Multiple Sclerose

Bijlage II: Zoekstrategie

De volledige zoekstrategie zal er als volgt uitzien: (("Multiple Sclerosis" OR Multiple Sclerose OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis disseminata") AND (endurance OR "aerobic capacity" OR "physical capacity" OR "endurance exercise" OR "endurance training" OR "endurance fitness" OR "aerobic exercise" OR "aerobic training" OR "aerobic fitness" OR "cardiopulmonary exercise" OR "cardiopulmonary training" OR "cardiopulmonary fitness" OR "cardiorespiratory exercise" OR "cardiorespiratory training" OR "cardiorespiratory fitness" OR "physical fitness" OR "physical exercise" OR "physical training"))

Bijlage III: PEDro-schaal

Tabel 5: PEDro-schaal. Bron: Database Physiotherapy Evidence (34).

Item	Omschrijving	Score
1	Zijn de in- en exclusiecriteria duidelijk beschreven?	Nee / Ja
2	Zijn de patiënten random toegewezen aan de groepen?	0 / 1
3	Is de blindingprocedure van de randomisatie gewaarborgd (concealed allocation)?	0 / 1
4	Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar?	0 / 1
5	Zijn de patiënten geblindeerd?	0 / 1
6	Zijn de therapeuten geblindeerd?	0 / 1
7	Zijn de beoordelaars geblindeerd voor ten minste 1 primaire uitkomstmaat?	0 / 1
8	Wordt er ten minste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij > 85% van de geïncludeerde patiënten?	0 / 1
9	Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention-to-treat analyse uitgevoerd?	0 / 1
10	Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd?	0 / 1
11	Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?	0 / 1

Bijlage IV: Data-extractietabel

Tabel 6: Data-extractietabel

Artikel	Onderzoekspopulatie	Interventiegroep	Controlegroep	Bepalen van de trainingsintensiteit	Resultaten interventie	Conclusie(s)
<i>Auteur, jaartal, design, kwaliteit</i>	<i>Aantal (n), geslacht (♀/♂), leeftijd, EDSS-score, duur sinds diagnose MS, vorm MS</i>	<i>Details van de toegepaste interventie (aantal participanten (n), duur, frequentie, vorm, intensiteit)</i>	<i>Details van de controle-interventie</i>	<i>Manier waarop de trainingsintensiteit van de cardiorespiratoire training bepaald is</i>	<i>Gericht op cardio-respiratoire fitheid, waardes zijn als gemiddelde weergegeven, voor p-waardes zie A, B, C, D, E</i>	
<u>Auteur en jaartal</u> Bjarnadottir et al. 2007 (36)	n = 16 ♀ n=11 / ♂ n=5 <u>Leeftijd</u> : gem. 37,4 jaar	n = 6 5 wkn gecombineerde training <u>Cardiorespiratoire training</u>	n = 10 Geen training, dagboek met alle fysieke activiteiten die > 20 min duurde en > 2x p/w plaats vonden bijhouden	Maximale inspanningstest op fietsergometer <u>Details</u> : Start op 20W (♂) of 15W (♀), oplopend met 20W/min (♂) of 15W/min (♀), 60 rpm, tot het maximale vermogen van de deelnemer of tot bereiken VO2 plateau. Metingen: VO2, Hf en bloeddruk continue, VO2max, anaerobe drempel.	<u>O.b.v. maximaaltest</u> : VO2-max: ↑ van 14,7% ^B W-max: ↑ van 18,2% ^B Anaerobe drempel: ↑ van 27,3% ^B	Matige fysieke training gedurende 5 weken verbetert de cardiorespiratoire fitheid bij MS patiënten met milde MS.
<u>Onderzoeksdesign</u> RCT	EDSS: gem. 2,0 <u>Diagnose MS</u> : gem. 8,5 jaar	3x p/w, fietsergometer, 15-20 min, intensiteit anaerobe drempel (55% VO2-max), stijging van 15% gedurende de training				
<u>Kwaliteit</u> PEDro 6 (goed)	<u>Vorm MS</u> : ?	<u>Krachttraining</u> 13 oefeningen, 15 HH per oefening oplopend tot 20 HH, waar mogelijk verhogen van gewicht				

Vervolg tabel 6

<u>Auteur en jaartal</u>	n = 42	n = 32	n = 10	Maximale inspanningstest op arm-, roei-, of fietsergometer (afhankelijk van interventie), bepalen van W op anaerobe drempel	<u>O.b.v. maximaaltest:</u> <u>Groep 1:</u> VO2-max: ↑ van 35,6 mL/min (2,6%) ^E <u>Groep 2:</u> VO2-max: ↑ van 5,8 mL/min (0,4%) ^E <u>Groep 3:</u> VO2-max: ↑ van 206,6 mL/min (13,9%) ^{B, D}	Gestandaardiseerde cardiorespiratoire training kan voordelige effecten hebben op onder andere de aerobe capaciteit van MS patiënten.
Briken et al. 2014 (37)	♀ n=24 / ♂ n=18 <i>Leeftijd:</i> gem. 49,8 jaar	8-10 wkn cardiorespiratoire training, 2-3x p/w (20 sessies), oplopend 15-45 min, intensiteit oplopend van W op anaerobe drempel, naar 120% en 130% hiervan	Personen op de wachtlijst	<u>Details:</u> start op 25W, verhogen met 12,5 W/min tot het maximale van de deelnemer. Metingen: VO2, Hf en W continue, anaerobe drempel. <i>Opmerking: voor degene die geen standaard inspanningstest uit konden voeren (n=14) werd er begonnen op 8W oplopend met 8W/min.</i>		
<u>Onderzoeksdesign</u>	<i>EDSS:</i> gem. 5,0					
RCT	<i>Diagnose MS:</i> gem. 15,9 jaar					
<u>Kwaliteit</u>	<i>Vorm MS:</i> SPMS					
PEDro 7 (goed)	(n=31), PPMS (n=11)	<u>Groep 1:</u> Interventie op arm-ergometer, n = 10 <u>Groep 2:</u> Interventie op roei-ergometer, n = 11 <u>Groep 3:</u> Interventie op fietsergometer, n = 11				
<u>Auteur en jaartal</u>	n = 22	n=11	n = 11	Sub-maximale inspanningstest op fietsergometer, met gasanalyse	<u>O.b.v. sub-maximaaltest</u> <u>Interventiegroep:</u> VO2max (voorspeld): ↑ van 10% ^B <u>Controle interventiegroep:</u> VO2max (voorspeld): ↑ van 14% ^A	MS patiënten hebben een vergelijkbare reactie op fysieke training als vergelijkbare gezonde personen.
Castellano et al. 2008 (45)	(11 MS, 11 gezond) ♀ n=16 / ♂ n=6 <i>Leeftijd:</i> gem. 40 jaar,	(MS patiënten) 8 wkn cardiorespiratoire training, 3x p/w, fietsergometer, 30 min, intensiteit van 60% van de VO2-max	(gezonde personen) Zie interventie MS patiënten	<u>Details:</u> start op 25W, oplopend met 10-25W per 2 min tot de participant 85% van de voorspelde Hf-max bereikt heeft, Metingen: gasanalyse, VO2-max werd voorspeld, 60% van de VO2-max werd uitgerekend.		
<u>Onderzoeksdesign</u>	<i>EDSS:</i> ≤ 5.5					
CCT	<i>Diagnose MS:</i> ? <i>Vorm MS:</i> RRMS					
<u>Kwaliteit</u>						
PEDro 4 (redelijk)						

Vervolg tabel 6

<u>Auteur en jaartal</u>	n = 27	n=16	n = 11	20-punts Borgschaal (RPE),	<u>O.b.v. submaximale fietstest</u>	Na de interventie zijn
Hansen et al. 2014	♀ n=16 / ♂ n=11 <i>Leeftijd</i> : gem. 47 jaar <i>EDSS</i> : gem. 3,0	6 mnd gecombineerde training, 5x per 2 weken	Niet volgen van gestructureerde training en behouden van huidig niveau van fysieke activiteit	intensiteit van 12-14 RPE	(6 min), met gasanalyse: VO2: ↓ van gem. 72 mL/min (7,0%) ^E VCO2: ↓ van gem. 76 mL/min (7,9%) ^E VE: ↓ van gem. 2,3 L/min (7,9%) ^E Hf: ↓ van gem. 6 slagen/min (5,3%) ^D RPE: ↓ van 1,9 RPE (16,2%) ^{B, D} Lactaatconcentratie: ↓ van 0,7 mmol/L (21,9%) ^D	er significante verbeteringen te zien van de Hf, RPE en lactaatconcentratie tijdens constante inspanning, echter was er geen verbetering van de ventilatoire parameters bij MS patiënten.
<u>Onderzoeksdesign</u>	<i>Diagnose MS</i> : ten minste 12 mnd <i>Vorm MS</i> : RRMS (n=18), SPMS (n=3), PPMS (n=3), ? (n=3)	<u>Cardiorespiratoire training</u> : lopen en fietsen, 1x 6 min oplopend naar 3x 10 min per sessie, intensiteit 12-14 RPE <u>Krachttraining</u> : 3 oefeningen BE, 3 oefeningen OE, 1x 10 HH oplopend naar 4x 15 HH, 12-14 RPE				
<u>Kwaliteit</u>						
PEDro 7 (goed)						
<u>Auteur en jaartal</u>	n = 26	n = 13	n = 13	Maximale inspanningstest op fietsergometer	<u>O.b.v. maximaaltest</u> :	Een kortdurend
Mostert et al. 2002 (39)	♀ n=21 / ♂ n=5 <i>Leeftijd</i> : gem. 44,6 jaar <i>EDSS</i> : gem. 4,6, range 1-6,5 <i>Diagnose MS</i> : gem. 11,9 jaar, range 2-27 jaar <i>Vorm MS</i> : RRMS (n=10), SPMS (n=9), PPMS (n=7)	3-4 wkn cardiorespiratoire training, 5x p/w, fietsergometer, 30 min, intensiteit is de Hf op de anaerobe drempel	Namen deel aan de normale fysiotherapie routine, maar behouden het huidige niveau van fysieke activiteiten	<i>Details</i> : 3 min rustperiode, 3 min fietsen zonder weerstand, W verhogen met 5-15W/min tot het maximale van de deelnemer, duur van minstens 8-12 min. Metingen: Hf en VO2 continue, anaerobe drempel.	Wmax: ↑ van 11% ^B VO2-max: ↑ van 10% ^E VO2 op de anaerobe drempel: verplaatsing naar rechts van 12% ^B W op anaerobe drempel: ↑ van 30% ^B	Een kortdurend cardiorespiratoir trainingsprogramma kan aspecten van de cardiorespiratoire fitheid verbeteren en zou daarom in de toekomst deel uit moeten maken van het revalidatie- programma van MS patiënten.
<u>Onderzoeksdesign</u>						
RCT						
<u>Kwaliteit</u>						
PEDro 4 (redelijk)						

Vervolg tabel 6

<u>Auteur en jaartal</u>	n = 46	n = 21	n = 25	Maximale inspanningstest op	<u>O.b.v. maximaaltest:</u>	15 weken
Petajan et al. 1996 (40)	♀ n=31 / ♂ n=15 <i>Leeftijd:</i> gem. 40,0 jaar	15 wkn cardiorespiratoire training, 3x p/w, fietsergometer, 30 min training, intensiteit van	Behouden van huidige niveau van fysieke activiteit	gecombineerde arm- beenergometer	VO2-max: ↑ van 5,2 mL/kg/min (22%) ^{B, D} W-max: ↑ van 48% ^{B, D}	cardiorespiratoire training resulteert in een significante
<u>Onderzoeksdesign</u>	<i>EDSS:</i> gem. 3,4	60% van de VO2-max		<u>Details:</u> 2 min rustperiode, starten op 15, 25 of 40W, daarna W verhogen met 10-40W	Hf-max: ↑ van 3 slagen/min (1,7%) ^E	toename van de
RCT	<i>Diagnose MS:</i> gem. 7,8 jaar			per 1-2 minuten, tot het maximale van de deelnemer.		cardiorespiratoire fitheid van MS
<u>Kwaliteit</u>	<i>Vorm MS:</i> ?			Metingen: Hf en VO2 continue, VO2-max.		patiënten.
PEDro 6 (goed)						
<u>Auteur en jaartal</u>	n = 23	n = 19	n = 4	De range 65-70% van de	<u>O.b.v. maximaaltest:</u>	Hoewel sommige
Ponichtera- Mulcare et al. 1997 (46)	♀ n=15 / ♂ n=8 <i>Leeftijd:</i> gem. 42 jaar, range 31-68 jaar <i>EDSS:</i> range 1,0-6,0	6 mnd cardiorespiratoire training, 3x p/w, gecombineerde arm-been ergometer, 30 min, intensiteit van	Niet participeren aan een vorm van fysieke activiteit, met uitzondering van ADL	volgens de leeftijd-voorspelde Hf-max: (220-leeftijd) * (0,65) en (220-leeftijd) * (0,70)	<u>Groep 1:</u> Ambulant VO2max: ↑ van 19% ^D <u>Groep 2:</u> Semi-ambulant VO2max: ↑ van 7% ^E	bevindingen niet statistisch significant waren, is de conclusie wel dat MS
<u>Onderzoeksdesign</u>	<i>Diagnose MS:</i> ?	max				patiënten regelmatig kunnen trainen op
CCT	<i>Vorm MS:</i> ?					een matige intensiteit
<u>Kwaliteit</u>		<u>Groep 1:</u> Ambulant n = 11, EDSS 1,0-3,0 Zie bovenstaande interventie			<i>De verbetering van de VO2- max was significant hoger voor groep 1 in vergelijking met groep 2 (p < 0,05)</i>	wat in het algemeen zorgt voor een matige toename van de
PEDro 4 (redelijk)		<u>Groep 2:</u> Semi-ambulant n = 8, EDSS 4,0-6,0 Zie bovenstaande interventie				VO2-max.

Vervolg tabel 6

<u>Auteur en jaartal</u>	n = 11	n = 11	n = 11	Maximale inspanningstest op een fietsergometer	<u>O.b.v. maximaaltest:</u> VO2-max: ↑ van gem. 2,9 mL/min/kg (17,0%) ^{B, D} Wmax: ↑ van gem. 21W (25,6%) ^{B, D}	Cardiorespiratoire training geeft een significante verandering met betrekking tot de cardiorespiratoire fitheid in vergelijking met alleen neurologische revalidatie.
Rampello et al. 2007 (41)	(alle deelnemers hebben de interventie gedaan, met een pauze van 8 wkn)	8 wkn cardiorespiratoire training, 3x p/w, fietsergometer, 30 min, intensiteit van 60% van de Wmax (intensiteit werd gedurende het onderzoek verhoogd tot 80% van de Wmax)	Neurologische revalidatie, 8 wkn, 3x p/w, 60 min, oefeningen ter verbetering van respiratoire-posturale en respiratoire-motor synergiën, rekoefeningen	<u>Details:</u> 3 min rustperiode, 3 min fietsen zonder weerstand, 60 rpm aanhouden, W verhogen met 5-20 W/min tot het maximale van de deelnemer, 2 min herstel. Metingen: Hf, bloeddruk, VO2, VCO2 en VE, VO2-max, Wmax.		
<u>Onderzoeksdesign</u>	RCT met een cross-over design	♀ n=8 / ♂ n=3 Leeftijd: gem. 44 jaar EDSS: gem. 3,5, range 1,0-4,0				
<u>Kwaliteit</u>	PEDro 7 (goed)	Diagnose MS: gem. 6 jaar Vorm MS: ?	In de tussenperiode van 8 weken werden de participanten geïnstrueerd om niet te trainen			
<u>Auteur en jaartal</u>	n = 52	n = 36	n = 16	Maximale inspanningstest op een fietsergometer, uitrekenen van 60% van de VO2-max	<u>O.b.v. maximaaltest:</u> W-max: ↑ van 7,22% ^{A, D} Hf-max: ↑ van 2,99 % ^E VO2-max: ↑ van 0,80% ^D VE-max: ↑ van 10,71% ^{A, D}	Cardiorespiratoire training heeft een grote positieve invloed op spiro-ergometrische parameters bij MS patiënten.
Rasova et al. 2006 (47)	♀ ? / ♂ ? Leeftijd: ? EDSS: ≤ 6,5	2 mnd, 2x p/w, cardiorespiratoire training, fietsergometer, bij een EDSS ≤ 3: 5-10 min trainen	Niet veranderen van dagelijkse gewoontes gedurende het onderzoek	<u>Details:</u> W verhogen per minuut, tot het maximale van de deelnemer. Metingen: ECG en bloeddruk continue, RPE, Wmax, Hf-max, VO2-max, VE-max.		
<u>Onderzoeksdesign</u>	CCT	Diagnose MS: ? Vorm MS: ?	oplopend naar 20-30 min, bij een EDSS ≥ 3,5 en ≤ 6,5: 2 min trainen oplopend naar 10-15 min, intensiteit van 60% van de VO2-max			
<u>Kwaliteit</u>	PEDro 3 (slecht)					

Vervolg tabel 6

<u>Auteur en jaartal</u>	n = 28	n = 15	n = 13	Maximale inspanningstest in	<u>O.b.v. maximaalttest:</u>	De interventie heeft
Schulz et al. 2004 (42)	♀ n=19 / ♂ n=9 <i>Leeftijd:</i> gem. 40 jaar <i>EDSS:</i> gem. 2,3, range ≤ 5,0	8 wkn cardiorespiratoire training, 2x p/w, fietsergometer, interval- trainingsprogramma van 30 min, intensiteit op 75% van de Wmax	Personen op de wachtlust, die aan het einde van het onderzoek de interventie pas mogen uitvoeren	stappen op een fietsergometer, waarna berekenen van 75% van de W-max	VO2 max: ↑ van 3,4 ml/kg/min (10,3%) ^A W-max: ↑ van 11,4 W (6,5%) ^A	een significant trainingseffect, met daarbij een verbeterde
<u>Onderzoeksdesign</u>				<u>Details:</u> tussen 15.00 en 17.00u,		cardiorespiratoire
RCT	<i>Diagnose MS:</i> gem. 11,4 jaar			5 min rust (in zit), daarna fietsen	<u>O.b.v. 30 min fietstest:</u>	fitheid in de trainings-
<u>Kwaliteit</u>	<i>Vorm MS:</i> RRMS			op 25W, W verhogen met 25W	Hf: ↓ van 1,4 slagen/min	groep met MS
PEDro 5 (redelijk)	(n=19), SPMS (n=5), PPMS (n=2), nb. (n=2)			per 2 min, tot het maximale van de participant. Metingen: VO2 en Hf continue, W-max, VO2- max.	(0.9%) ^E W op 60% van de VO2-max: ↑ van 11,6 W (11,8%) ^A Lactaatconcentratie: ↓ van 0,7 mmol/L (16,0%) ^D	patiënten.
<u>Auteur en jaartal</u>	n = 11	n = 6	n = 5	Maximale inspanningstest met	<u>O.b.v. maximaalttest:</u>	Training is
Skjerbaek et al. 2013 (43)	♀ n=8 / ♂ n=3 <i>Leeftijd:</i> gem. 58,6 jaar	4 wkn, programma controlegroep +cardiorespiratoire training, 10 sessies, armergometer of arm- beenergometer, intervaltraining van 3x 6 min, intensiteit is de Hf	4 wkn, geïndividualiseerd revalidatieprogramma, bestaande uit	een armergometer, berekenen van 65-75% van de VO2-max	VO2-max: ↑ van 308 ml/min (48,0%) ^E	toepasbaar bij MS
<u>Onderzoeksdesign</u>	<i>EDSS:</i> range 6,5-8		uiteenlopende therapieën	<u>Details:</u> 5 warming-up, W	<i>p = 0,06 wanneer de</i>	beloopsvorm en hoge
RCT	<i>Diagnose MS:</i> ? <i>Vorm MS:</i> SPMS	die overeenkomt met 65-75%	van coaching in	verhogen met 10W per 2 min, tot het maximale van de	<i>interventiegroep met de</i>	EDSS scores en kan
<u>Kwaliteit</u>	(n=8), PPMS (n=3)	van de VO2-max, 30-60	zelfmanagement tot aan	deelnemer. Metingen: VO2 en	<i>controlegroep vergeleken</i>	op een intensiteit
PEDro 7 (goed)		seconden maximaal sprinten aan het einde van ieder interval	trainingen (afhankelijk van individuele doelen)	Hf continue, VO2-max.	<i>wordt</i>	uitgevoerd worden die zorgt voor een verbetering van de VO2-max.

Vervolg tabel 6

<u>Auteur en jaartal</u>	n = 44	n = 29	n = 15	20-punts Borgschaal (RPE), intensiteit van 12-14 RPE	<u>O.b.v. sub-maximale fietstest</u> (2x 6 min): 1 ^e 6 min Hf: ↓ 6 slagen/min (5,4%) ^{B, D} RPE: ↓ 2 RPE (17,4%) ^B Lactaatconcentratie: ↓ 0,4 mmol/L (13,3%) ^{B, D}	Langdurige milde tot matige training geeft een verbetering van de cardiorespiratoire fitheid.
Wens et al. 2015 (44)	♀ n=25 / ♂ n=19 Leeftijd: gem. 49 jaar EDSS-score: gem. 3,3	24 wkn, 5x per 2 weken, gecombineerde training	Niet deelnemen aan fysieke training, behouden van huidige niveau van fysieke activiteiten			
<u>Onderzoeksdesign</u>	<u>Diagnose MS</u> : ?	<u>Cardiorespiratoire training</u>				
RCT	<u>Vorm MS</u> : RRMS (n=28), PPMS (n=16)	Fiets en loopband, oplopend 1x 6 min tot 3x 10 min per sessie met 2-3 min rust, intensiteit van 12-14 RPE				
<u>Kwaliteit</u> PEDro 8 (goed)		<u>Krachttraining</u> OE en BE, oplopend van 1x 10 tot 4x 15 HH, 1-2 min rust, met oplopend gewicht			2 ^e 6 min Hf: ↓ 5 slagen/min (4,4%) ^B RPE: ↓ 2 RPE (16,8%) ^B Lactaatconcentratie: ↓ 0,3 mmol/L (10,7%) ^{B, D}	

Vervolg tabel 5

Afkortingen (per kolom):

Artikel:	RCT , Randomized Controlled Trial; CCT , Clinical Controlled trial; PEDro-score , Physiotherapy Evidence Database score;
Onderzoekspopulatie:	n , aantal; ♀, vrouwelijk; ♂, mannelijk; EDSS , Expanded Disability Status Scale; RRMS , relapsing remitting Multiple Sclerose; SPMS , secundair progressieve multiple sclerose; PPMS , primair progressieve multiple sclerose;; gem. , gemiddeld; ? , niet bekend;
Interventiegroep:	wkn , weken; mnd , maanden; p/w , per week; min , minuten; HH , herhalingen; VO2-max , maximale zuurstofopname; W-max , maximale wattage; Hf-max , maximale hartslag; W , watt/wattage; RPE , Ratings of Perceived Exertion (Borg score); OE , onderste extremiteiten; BE , bovenste extremiteiten
Controlegroep:	ADL , Activiteiten dagelijks leven
Trainingsintensiteit:	Hf , hartslag; VO2 , zuurstofopname; VCO2 , afgifte koolstofdioxide; VE , ventilatie; VE-max , maximale ventilatie; *, maal
Resultaten:	o.b.v. , op basis van; ↓, gedaald; ↑, gestegen; mL , milliliter; L , liter; mmol , millimol; kg , kilogram
A = significant verschil voor-na, p < 0,001	
B = significant verschil voor-na, p < 0,05	
C = significant verschil tussen interventie en controlegroep, p < 0,001	
D = significant verschil tussen interventie en controlegroep, p < 0,05	
E = niet significant voor het verschil voor-na of het verschil tussen de interventie en controlegroep	