

HET EFFECT VAN KRACHT- EN/OF CONDITIETRAINING OP DE VERMOEIDHEIDSKLACHTEN BIJ PATIËNTEN MET MULTIPLE SCLEROSE

EEN SYSTEMATISCHE REVIEW WAARIN DE MEEST EFFECTIEVE BEHANDELMETHODE
ONDERZOCHT IS OP DE VERMOEIDHEIDSKLACHTEN VAN MS-PATIËNTEN.

LITERATUURSTUDIE



Student: Marjolein Leen

Studentnummer: 341276

Scriptiebegeleider/ supervisor: Jacobien Boiten

Datum/Date: 4 maart 2019

HANZEHOGESCHOOL GRONINGEN | OPLEIDING FYSIOTHERAPIE



Voorwoord

Deze systematische review is tot stand gekomen als afstudeeropdracht van de opleiding fysiotherapie aan de Hanzehogeschool Groningen. De cursus ‘afstudeeronderzoek’ is begeleid door Jacobien Boiten. Deze review is geschreven in opdracht van Medisch Centrum Zuid (MCZ) onder begeleiding van Natascha Assies, bewegingswetenschapper.

De afgelopen maanden ben ik bezig geweest met het schrijven van deze systematische review. De begeleiding die ik hierbij gekregen heb, zowel vanuit MCZ, als vanuit de Hanzehogeschool, is erg fijn geweest. Ik heb veel geleerd en veel handige tips en feedback gekregen. Ik ben erg blij met mijn eigen leerproces. Al met al ben ik erg tevreden met het eindresultaat.

Ik wens de beoordeelaars veel leesplezier!

Groeten,

Marjolein Leen

28-01-2019

Samenvatting (Nederlands)

Inleiding: Multipale Sclerose (MS) is de meest voorkomende, niet-traumatische neurologische ziekte onder jongvolwassenen. De ziekte kwam in Nederland in 2012 naar schatting bij 1 op de 1.000 mensen voor. Het beloop is progressief en onvoorspelbaar. De meest voorkomende klacht bij MS-patiënten is vermoeidheid. Tussen de 76% en 92% van de patiënten ervaart vermoeidheid. Vermoeidheid is van grote invloed op het dagelijks leven. Er wordt steeds meer bewijs gevonden voor een positieve relatie tussen activiteit en vermindering van vermoeidheidsklachten. Het doel van deze studie is dan ook om te onderzoeken welke fysiotherapeutische behandelmethodes, bestaande uit de training van uithoudingsvermogen en/of kracht, het meest positieve effect heeft op de vermoeidheid van MS-patiënten.

Methode: Er is systematisch gezocht in twee databases: PubMed en Cochrane. Criteria voor inclusie van studies waren: studies met ambulante deelnemers, met de diagnose MS en de studies moesten gepubliceerd zijn in het Engels, Duits of Nederlands. Criteria voor exclusie van studies waren: studies ouder dan 10 jaar. De geïncludeerde studies zijn beoordeeld door middel van de PEDro-schaal. De verkregen PEDro-scores zijn gebruikt voor de 'Best-Evidence Synthese' (BES) om de studies te analyseren. De effectgrootte is handmatig per studie berekend wanneer deze nog niet in de studie zelf berekend was.

Resultaten: Er zijn in totaal zes *Randomized Controlled Trials* en één *cross over trial* geïncludeerd. Deze zijn allemaal van hoge kwaliteit (PEDro ≥ 4). Volgens de BES is er sprake van sterke evidentie voor krachttraining, conditietraining en kracht- en conditietraining. In totaal zijn 448 deelnemers geïncludeerd, verdeeld over zeven studies. In drie studies werd gekeken naar krachttraining, in twee studies werd het effect van conditietraining onderzocht en in vier studies werd er gekeken naar een combinatie van kracht- en conditietraining. Significante verschil is gevonden in alle interventies. Een effectgrootte $\geq 0,8$ in combinatie met een significant verschil werd gevonden in twee studies, één in krachttraining en één in de conditietraining.

Conclusie: Deze review laat een gering positief bewijs zien van het trainen van kracht en/of uithoudingsvermogen om vermoeidheid te verminderen bij MS-patiënten. In zowel de krachtinterventies als in de conditie- interventies zijn statistisch significante verbeteringen gevonden. De vermoeidheid was echter nog steeds aanwezig na de interventieperiode.

Sleutelwoorden: Multipale Sclerose, vermoeidheid, krachttraining, conditietraining

Abstract (English)

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is the most common, non-traumatic neurologic disease in young adults. The disease affected 1 in 1,000 people in the Netherlands in 2012. The disease is progressive and unpredictable. The most common symptom is fatigue. Between 76% and 92% of the MS-patients complain about fatigue. Nowadays, there is more proof for a positive relation between activity and less fatigue. The purpose of this study is to investigate which physiotherapeutic treatment (strength training, endurance training or a combination of both) is the most effective to reduce fatigue.

Method of study design: Two databases are used in the systematic research: PubMed and Cochrane. Criteria for inclusion of studies were: studies with ambulatory participants, diagnosed with MS and published in English, German or Dutch. Criteria for exclusion were studies older than 10 years. The included studies were assessed by the PEDro scale. The PEDro scores are used for the Best Evidence Synthesis (BES) to analyze the included studies. The Effect Size was calculated for every included study that did not include an Effect Size.

Results: Six randomized controlled trials and one cross over trial have been included. They are assessed with high quality (PEDro ≥ 4). According to the BES, there is a strong evidence for strength training, endurance training and combined strength and endurance training. In total, 448 participants are included in seven studies. Three studies researched strength training, two studies endurance training and four researched combined strength and endurance training. Significant differences have been found in all interventions. An effect size $\geq 0,8$ is found in two included studies, one in strength training and one in endurance training.

Conclusion: This review shows small evidence of strength and/or endurance training to reduce fatigue in MS-patients. Statistically significant improvements are found in strength and endurance training. However, the fatigue was still measured after both interventions.

Keywords: Multiple Sclerosis, fatigue, strength training, endurance training.

Inhoud

Voorwoord.....	1
Samenvatting (Nederlands)	2
Abstract (English).....	3
Inleiding.....	5
Methode	7
Resultaten	10
Discussie.....	23
Referenties	26
Appendix A Aanbeveling	29
Appendix B Zoekstreng.....	30

Inleiding

Multiple Sclerose (MS) is de meest voorkomende, niet-traumatische neurologische ziekte onder jongvolwassenen. De ziekte kwam in Nederland in 2012 naar schatting bij 1 op de 1.000 mensen voor (Nederlandse Vereniging Voor Neurologie, 2012). Per jaar wordt de diagnose MS ongeveer 560 keer gesteld, waarvan 2 keer zoveel vrouwen als mannen. Naar schatting zijn er in Nederland ongeveer 3 keer meer MS-patiënten dan er gediagnosticeerd zijn. Het duurt namelijk gemiddeld een paar jaar om de diagnose te stellen, omdat de symptomen in het begin vaak niet duidelijk zijn (Brugge, 2008).

MS is een chronische aandoening aan het centrale zenuwstelsel, waarbij de myelineschede chronisch ontstoken is. Hierdoor treedt er degeneratie op van de myelineschede, met functieverlies als gevolg. De ziekte heeft een onbekende oorzaak. MS is een progressieve ziekte waarbij het beloop van de ziekte onvoorspelbaar is. De symptomen van MS komen in 70% van de gevallen tussen het twintigste en veertigste levensjaar tot uiting. De symptomen kunnen enkele uren tot enkele weken aanhouden. Het beloop wordt gekenmerkt door een combinatie van relaps en exacerbaties met een geleidelijke progressie van neurologische handicaps over langere tijd. Over een langere periode kan de ziekte in 4 verschillende vormen worden onderverdeeld, beschreven van mild naar ernstig: Benigne (milde vorm), Relapsing Remitting (RR), Secundair Progressief (SP) en Primair Progressief (PP) (Kuks & Snoek, 2003).

De ziekte wordt gekenmerkt door sensorische, motorische, cognitieve en psychische problemen (Chiaravalloti *et al.*, 2018). Deze hebben grote gevolgen voor de maatschappelijke participatie, waarbij werkloosheid een grote rol speelt (Paltamaa *et al.*, 2007). De meest voorkomende klacht bij MS-patiënten is vermoeidheid (Krupp & Christodoulou, 2001). Vermoeidheid wordt gedefinieerd als een allesoverheersend en aanhoudend gevoel van uitputting en een verminderd vermogen tot verrichting van lichamelijke en geestelijke activiteiten op het gebruikelijke niveau (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, 1988). Vermoeidheid is aangetoond als factor die de kwaliteit van leven negatief beïnvloedt (Rudick *et al.*, 1992; Nourbaksha *et al.*, 2016). Tussen de 76% en 92% van de MS-patiënten geeft aan vermoeidheidsklachten te hebben (Bergamaschi *et al.*, 2017). Door de vermoeidheid is het lastig om de vele dagelijkse activiteiten uit te voeren. Dit heeft een groot effect op de zelfstandigheid en de kwaliteit van leven.

Aangezien er tot op de dag van vandaag geen genezing mogelijk is, is het van belang dat de patiënt zo min mogelijk klachten ervaart. Momenteel kunnen de vermoeidheidsklachten op 2 wijzen behandeld worden: medicamenteus en niet medicamenteus (Nederlandse Vereniging Voor Neurologie, 2012). Medicamenten die worden voorgeschreven om de vermoeidheidsklachten te behandelen zijn amantadine, pemoline, modafinil en aminopyridine. Echter is de effectiviteit van deze medicamenten onvoldoende onderzocht. Eén van de bijwerkingen is slaapproblemen, wat erg tegenstrijdig is met het doel waarvoor de medicijnen worden voorgeschreven (Nederlandse Vereniging Voor Neurologie, 2012). Volgens de uitgebrachte richtlijn 'Multiple Sclerose' in 2012 door de Nederlandse Vereniging Voor Neurologie zijn de volgende niet-medicamenteuze behandelingen effectief bevonden: aerobe training, cognitieve, gedragsmatige en ergonomische interventies (Nederlandse Vereniging Voor Neurologie, 2012).

Er is langere tijd gedacht dat MS-patiënten moeten rusten om zo energie te besparen. Dit idee verandert de laatste jaren en er wordt meer bewijs gevonden voor een positieve relatie tussen activiteit en vermindering van vermoeidheidsklachten (Nederlandse Vereniging Voor Neurologie, 2012). Verschillende onderzoeken wijzen uit dat er een positieve relatie is tussen conditietraining en afname van vermoeidheidsklachten (Bansi *et al.*, 2013) en krachttraining en vermoeidheidsklachten (Kjorhede & Vissing, 2012). Conditietraining verbetert aerobe capaciteit door fysiologische veranderingen in het cardiorespiratoire systeem (Petejan *et al.*, 1996; Sandroff & Sosnoff, 2013). Krachttraining verbetert de spierkracht door twee trainingseffecten, namelijk hypertrofie in de spiervezels en aansturing van de motorische neuronen (Jorgensen & Dalgas, 2017; Coghe *et al.*, 2018).

Het doel van deze studie is dan ook om te onderzoeken welke fysiotherapeutische behandelmethode, bestaande uit de training van uithoudingsvermogen en/of kracht, het meest positieve effect heeft op de vermoeidheid van MS-patiënten. Aan de hand van de resultaten van deze systematische review zal een aanbeveling geschreven worden voor de behandeling van vermoeidheidsklachten bij MS-patiënten. Deze aanbeveling is weergegeven in Appendix A.

Methode

Data extractie

Er is systematisch gezocht gemaakt in de volgende wetenschappelijke, medische, elektronische databases: PubMed en Cochrane. Studies tot en met 12 november 2018 zijn geïnccludeerd. Er is gekozen voor PubMed vanwege het zoeken met MeSH-termen (*Medical Subject Headings*) en het overzichtelijke filtersysteem. Cochrane is geraadpleegd vanwege de uitgebreide database. De MeSH-termen *Multiple Sclerosis*, *strength training*, *endurance training* en *fatigue* zijn gebruikt om de zoekstreng samen te stellen en bijbehorende synoniemen. In Appendix B is de volledige zoekstreng weergegeven. De studies die middels deze zoekstrategie gevonden zijn, zijn gescreend op titel en vervolgens op de samenvatting. Na deze screening zijn de studies volledig gelezen, waarna bepaald is of deze relevant waren. De referentielijsten van de geïnccludeerde studies zijn doorgenomen voor studies die mogelijk relevant zouden kunnen zijn.

Studieselectie

De studie werd geïnccludeerd als deze volledig beschikbaar was via de Rijkuniversiteit Groningen of de Hanzehogeschool Groningen. Studies in het Nederlands, Engels of Duits geschreven werden geïnccludeerd. Alle studies waarbij de vermoeidheid gemeten werd, zijn geïnccludeerd. De artikelen mochten niet ouder zijn dan 10 jaar, wat inhoudt dat de studies gepubliceerd moesten zijn tussen 2008 en 2018.

Inclusie	Exclusie
Studies over patiënten met de diagnose MS	Studies ouder dan 10 jaar
Studies over ambulante MS-patiënten	Casestudies
	Systematische reviews

Methodologische kwaliteit

De geïnccludeerde studies zijn door één reviewer (ML) beoordeeld met behulp van de PEDro-schaal (*Physiotherapy Evidence Database*) bestaande uit 11 items (pedro.org). Voor deze kwaliteitsbeoordeling is gekozen vanwege de uitgebreide scorelijst. In tabel 1 is de PEDro-schaal weergegeven. Er wordt een totaalscore berekend met behulp van de items 2 tot en met 11. Er zal hierbij een score ontstaan tussen de 0 en 10, waarbij een score van 0 als een slechte methodologische kwaliteit geïnterpreteerd wordt en een score van 10 als een heel goede. De verkregen PEDro-scores zijn gebruikt voor de 'Best-Evidence Synthese' (BES) om de studies te analyseren.

Tabel 1 De 11 items van de PEDro schaal (Van Peppen et al., 2004)

Item	Omschrijving	Score
1	Zijn de in- en exclusiecriteria duidelijk beschreven?	Ja/nee
2	Zijn de patiënten random toegewezen aan de groepen?	0/1
3	Is de blindingprocedure van de randomisatie gewaarborgd?	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 tenminste 1 primaire uitkomstmaat?	0/1
8	Wordt er tenminste 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 <i>intention-to-treat</i> analyse uitgevoerd?	0/1
10	Is van tenminste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd?	0/1
11	Is van tenminste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?	0/1

Best Evidence Synthese

Bij studies die niet met elkaar vergelijkbaar waren vanwege verschillende uitkomstmaten, interventies of patiëntkarakteristieken, werd een *Best Evidence Synthese* (BES) toegepast (Cook et al., 1997). Hierbij werd gebruik gemaakt van de criteria van Van Peppen et al. (2004). Hiermee worden de studies geanalyseerd aan de hand van de verkregen methodologische kwaliteit via de PEDro schaal. In tabel 2 is de BES weergegeven.

Tabel 2 Best Evidence Synthese volgens Peppen et al. (2004)

Sterke evidentie	Gebaseerd op statistische significante resultaten gemeten in tenminste 2 RCT's van hoge kwaliteit, met PEDro-scores ≥ 4 punten*
Matige evidentie	Gebaseerd op statistische significante resultaten gemeten in tenminste 1 RCT van hoge kwaliteit en tenminste 1 RCT van lage kwaliteit (3 punten op PEDro) of 1 CCT* van hoge kwaliteit
Geringe evidentie	Gebaseerd op statistisch significante resultaten, gemeten in tenminste 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 tenminste 1 CCT van hoge kwaliteit of RCT* van lage kwaliteit (in afwezigheid van RCT's van hoge kwaliteit)
Geen of onvoldoende	In die gevallen waarin de resultaten van de geïncludeerde 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 geïncludeerd kon worden

*** Indien het aantal studies dat bewijs aantoonst <50% bedraagt van het totale aantal gevonden studies in dezelfde categorie van methodologische kwaliteit en studiedesign (RCT of CCT), wordt het resultaat als “geen bewijs” geclassificeerd.**

Effectgrootte

De BES is uitgevoerd om de mate van evidentie van de review te interpreteren. In deze systematische review zal de effectgrootte berekend worden om een meer gedetailleerd beeld te krijgen van het effect van de interventie op de interventiegroep, in vergelijking tot de controlegroep (Sullivan & Feinn, 2012). De effectgrootte is handmatig per studie berekend wanneer deze nog niet in de studie zelf berekend was. Voor deze methode is gekozen, omdat dit in de eerder uitgebrachte reviews is aanbevolen. In de systematische review van Nedeljković *et al.* (2014) wordt aanbevolen een review te schrijven met effectgrootte om een sterker resultaat te vinden. In de systematische review van Heine *et al.* (2015) is een meta-analyse is gedaan door middel van de Cohen's d.

De berekening ging middels de volgende formule (Cohen, 1998).

Effectgrootte = [(eindmeting – voormeting)/ standaarddeviatie voormeting].

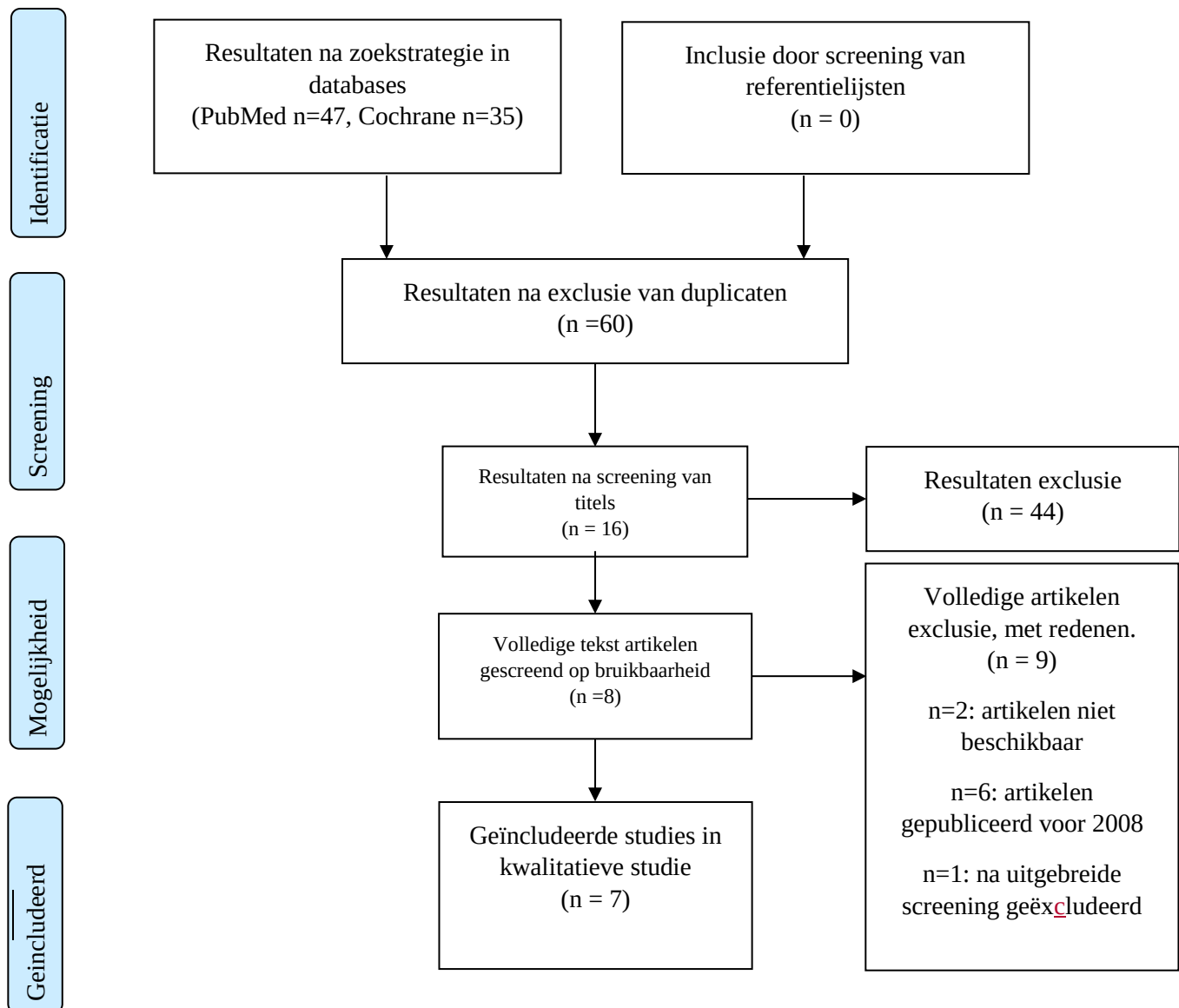
De p-waarde toont aan of er een effect bestaat tussen de interventie- en de controlegroep (Sullivan & Feinn, 2012). De effectgrootte laat zien hoe groot dit effect is. Een effectgrootte rond de 0 geeft een minimaal effect aan. Een effectgrootte van kleiner dan 0,5 geeft een klein effect aan. Een waarde van groter dan 0,5 en kleiner dan 0,8 geeft een gemiddeld effect aan en een effectgrootte groter of gelijk aan 0,8 geeft een groot effect aan.

Resultaten

Data extractie

De zoekstrategie leverde 82 studies op uit 2 zoekmachines: Cochrane en PubMed. Nadat de duplicaten verwijderd waren, bleven er 60 studies over. Na de screening zijn 16 artikelen overgebleven. Reden van exclusie was onder andere dat er veelal protocollen tussen zaten en studies die niet-ambulante MS-patiënten includeerden. Nadat deze screening had plaatsgevonden, bleken er twee van de 16 studies niet beschikbaar te zijn. Er waren 6 studies vóór 2008 gepubliceerd. Uiteindelijk bleven 7 studies over die geïnccludeerd zijn in het onderzoek, welke voldoen aan de eerdergenoemde inclusiecriteria uit de methode. Van deze geïnccludeerde studies waren er zes RCT's en één cross over trial.

In Figuur 1 is de *flow chart* te zien van de selectieprocedure (Moher *et al.*, 2009).



Figuur 1 PRISMA Flow chart van de zoekstrategie in Pubmed en Cochrane

Methodologische kwaliteit

In de artikelen zijn de effecten van het trainen van het uithoudingsvermogen, krachttraining en een combinatie van het trainen van uithoudingsvermogen en kracht onderzocht. Alle studies zijn gescoord aan de hand van de PEDro-score om de kwaliteit te beoordelen. De beoordelingen zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3 kwaliteitsbeoordeling aan de hand van de PEDro-schaal

Studie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Totaal
Dodd et al. (2011)	Ja	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	7/10
Garrett et al. (2013)	Ja	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	8/10
Hayes et al. (2011)	Ja	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	5/10
Heine et al. (2017)	Ja	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	8/10
Kerling et al. (2015)	Ja	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6/10
Learmonth et al. (2011)	Ja	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	7/10
Sabapathy et al. (2011)	Ja	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	7/10

Best evidence synthese

Er werd gebruik gemaakt van de criteria van Van Peppen *et al.* (2004) om de mate van methodologische kwaliteit vast te stellen. De criteria zijn te vinden in tabel 2 in het hoofdstuk Methode. De artikelen waren allemaal van hoge kwaliteit gescoord met behulp van de PEDro-schaal (pedro.org). Aan de hand hiervan, is er vastgesteld dat er sprake van een sterke evidentie. Er zijn tenminste 2 RCT's boven de 4 uit 10 op de PEDro-schaal beoordeeld (Dodd *et al.*, 2011; Garrett *et al.*, 2013; Hayes *et al.*, 2011; Heine *et al.*, 2017; Kerling *et al.*, 2015; Learmonth *et al.*, 2011). De studies die krachttraining bevatten, zijn gescoord op 7 of hoger op de PEDro-schaal (Dodd *et al.*, 2011; Garrett *et al.*, 2013). De studie die conditietraining onderzocht, scoorde 8 op de PEDro-schaal (Heine *et al.*, 2017). De studies die kracht- en conditietraining onderzochten, zijn gescoord met een 5 of hoger (Garrett *et al.* 2013; Hayes *et al.*, 2011; Kerling *et al.*, 2015; Learmonth *et al.*, 2011). Op basis van de *Best Evidence Synthese* van Peppen *et al.* (2004) is geconcludeerd dat er sprake is van een sterke evidentie op alle onderzochte interventies; de artikelen die keken naar trainingen op uithoudingsvermogen, op kracht en op kracht- en uithoudingsvermogen scoorden allen een sterke evidentie. De studie van Sabapathy *et al.* (2011) is niet meegenomen in de BES, omdat deze studie geen RCT is.

Beschrijving van de studies

Tabel 4 Beschrijving van de geïncludeerde studies

Artikel	Interventie	Frequentie	Aantal (n)	Leeftijd (gemiddelde ± standaarddeviatie)	Duur interventie (Aantal weken)	Uitkomst maat	Uitkomst (Gemiddelde ± standaarddeviatie)	Follow-up (Aantal weken)	p-waarde	Effect-grootte
Dodd et al. (2011)	1.progressive krachttrainin g	2x per week	36	47,7±10,8	10 weken	MFIS-totaal	1 Voor:41,9±14,0 Na: 31,7±11,3	Na 22 week 39,0	<0,05*	0,71
	2.controle	1x per week 1 uur	35	50,4±9,6			2 Voor: 40,0±15,8 Na: 37,0±16,9	36,2		
						MFIS-fysiek	1 Voor: 22,2±6,8 Na: 16,3±6,0	19,6		<0,05*
							2 Voor:21,7±7,7 Na: 19,9±7,7	19,5		
						MFIS-cognitief	1 Voor: 15,7±7,6 Na: 12,5±6,5	15,5	Niet significant	0,2
							2 Voor:15,3±9,2 Na: 13,6±9,3	13,2		
						MFIS-psychosociaal	1 Voor: 4,0±1,7 Na: 2,9±3,5	3,9	Niet significant	0,65
							2 Voor: 4,0±2,2 Na: 3,5±2,2	3,5		
Garrett et al. (2013)	1.kracht	1x per week, 1 uur	67	51,7±10	10 weken	MFIS-totaal	1 Voor: 39,2±14,8 Na: 31,8±16,5		0,02*	0,5
	2.kracht en		63	50,3±10			2 Voor:		0,02*	0,34

	uithoudingsv ermogen						39,3±17,5 Na: 33,3±18,0		
	3. controle		49	48,8±11			3 Voor: 36,2±18,3 Na: 35,1±20,1		
						MFIS- fysiek	1 Voor: 17,5±7,3 Na: 14,4±7,7	<0,01*	0,42
							2 Voor: 17,4±6,9 Na: 13,5±7,0	<0,01*	0,57
							3 Voor: 15,4±7,6 Na: 15,6±8,0		
						MFIS- cognitief	1 Voor: 7,38±5,4 Na: 6,4±5,5	0,54	0,18
							2 Voor: 7,75±4,9 Na: 5,6±4,4	0,05*	0,44
							3 Voor: 7,36±5,6 Na: 6,9±5,8		
Hayes et al. (2011)	1.RENEW groep	3x per week, 45-60 minuten + max 15 minuten	9	48,0±11,9	12 weken	FSS	Voor: 6,1 Na: 5,1	0,63	n.v.t.

	2.STAND groep	3x per week, 45-60 minuten	10	49,7±10,98			Voor: 5,8			
							Na: 4,5			
Heine et al. (2017)	1.Aerobe interval-training	3x per week, 30 minuten	43	43,1±9,8	16 weken	CIS20r fatigue	1 Voor: 42,6±7,4 Na: 37,3±9,5	Na 26 weken 40,2 Na 52 weken 41,7	0,014*	0,72
	2.mondelinge gesprekken met een MS verpleegkundige	3x in totaal, 45 minuten	46	48,2±9,2			2 Voor: 42,4±8,5 Na: 42,2±8,8	Na 26 weken 40,6 Na 52 weken 41,2		
						FSS	1 Voor: 5,2±1,0 Na: 5,1 ± 0,9	Na 26 weken 5,2 Na 52 weken 5,2	0,949	0,10
							2 Voor: 5,3±0,9 Na: 5,2 ± 1,0	Na 26 weken 5,1 Na 52 weken 5,1		
						MFIS-totaal	1 Voor: 40,8±12,1 Na: 38,6 ±12,0	Na 26 weken 38,3 Na 52 weken 39,0	0,455	0,18
							2 Voor: 41,5±12,3 Na: 41,5±11,9	Na 26 weken 34,7 Na 52 weken 39,9		
						MFIS-fysiek	1 Voor: 19,7±4,9 Na: 19,0± 5,4	Na 26 weken 18,1 Na 52 weken	0,545	0,14

							18,5				
							2 Voor: 20,6±6,2	Na 26 weken			
							Na:20,4±5,3	Na 52 weken			
								20,1			
							MFIS-cognitief	1 Voor: 17,7±7,1	Na 26 weken	0,312	0,25
								Na:15,9±7,6	Na 52 weken		
									17,2		
								2 Voor:16,8±8,1	Na 26 weken		
								Na: 17,1±8,8	Na 52 weken		
									16,1		
							MFIS-psychosociaal	1 Voor: 3,5±1,7	Na 26 weken	0,567	0,06
								Na:3,6±1,4	Na 52 weken		
									3,4		
								2 Voor: 3,9±1,8	Na 26 weken		
								Na:4,1±1,5	Na 52 weken		
									3,8		
Kerling et al. (2015)	1.Combined workout group (CWG): 20 minuten uithoudings-vermogen, 20 minuten kracht-training	2x per week, 40 minuten	19	42,3±9,0	12 weken	MFIS-totaal	Voor: 35,5±17,0		0,97	0,29	
	2.Endurance		18	45,6±11,4			Na: 30,6±16,7				
							Voor: 35,1±17,4				

	workout group (EWG): 40 minuten uithoudingsvermogen						Na: 30,3±18,1		
Lear-month et al. (2011)	1.Groepsles gericht op mobiliteit, balans, kracht, uithoudingsvermogen	2x per week, 60 minuten	20	51,4±8,06	12 weken	FSS	Voor: 5,5±1,7 Na: 5,0±1,8	0,261	0,29
	2.controle		12	51,8±8,0			Voor: 5,7±1,2 Na: 6,2±0,7		
Saba-pathy et al. (2011)	1.kracht-training	2x per week	6	55±7	8 weken	MFIS-fysiek	1 Voor:18,3±7,5 Na:16,6±7,1	<0,05*	n.v.t.
	2.conditie-training	2x per week	15	55±7			2 Voor: 19,6±7,6 Na: 16,9±5,5	<0,05*	
						MFIS-psychosociaal	1 Voor:3,6±1,8 Na:2,4±1,8	<0,01*	
							2 Voor:3,1±1,5 Na: 2,4±1,5	<0,01*	
						MFIS-cognitief	1 Voor: 14,4±10,0 Na: 12,3±9,5	Niet significant	

2 Voor:15,8±10

,2

Na:

13,5±10,0

Notitie: FSS: Fatigue Severty Scale (1-7); MFIS: Modified Fatigue Impact Scale (0-84); MFIS fysiek (0-36); MFIS cognitief (0-40); MFIS psychosocial (0-8); CIS20r fatigue subschaal: checklist Individual Strength (8-56)

*p<0,05

Beschrijving van de studies

In deze systematische review zijn in totaal 448 deelnemers geïncludeerd, verdeeld over zeven studies. In drie studies werd gekeken naar krachttraining, in twee studies werd het effect van conditietraining onderzocht en in vier studies werd er gekeken naar een combinatie van kracht- en conditietraining. Vermoeidheid is gemeten door middel van verschillende meetinstrumenten; *Fatigue Severity Scale (FSS)*, *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)* en *Checklist Individual Strength fatigue (CIS20r fatigue)*.

De vermoeidheid is gemeten door middel van 3 verschillende meetinstrumenten: de MFIS, FSS en CIS20r. De MFIS is een specifieke vragenlijst die de focus legt op het fysieke, cognitief en psychosociaal functioneren. De MFIS totaal is een vragenlijst waarbij er gescoord wordt tussen 1-84. De vragenlijst is onderverdeeld in 3 lijsten; fysiek (0-36), cognitief (0-40) en psychosociaal (0-8). De MFIS totaal met een score hoger of gelijk aan 38 wordt geïnterpreteerd als vermoeid (Kos *et al.*, 2003; Kos *et al.*, 2005). De FSS bepaalt de ernst en frequentie van de vermoeidheid. De FFS wordt gescoord tussen de 0-7. Een score hoger dan 4 op de FSS wordt geïnterpreteerd als hoge vermoeidheid (Rietberg *et al.*, 2010). De CIS20r fatigue focust op een afname van motivatie, activiteit en concentratie. Deze wordt gescoord tussen 8-56. Een score hoger dan 27 wordt geïnterpreteerd als abnormale vermoeidheid en een score hoger dan 38 als ernstige vermoeidheid (Vercoulen *et al.*, 1994; Vercoulen *et al.*, 1999).

Krachttraining

Dodd *et al.* (2011) includeerden 36 deelnemers in de interventiegroep en 35 deelnemers in de controlegroep. De interventiegroep kreeg tien weken lang twee keer per week progressieve krachttraining van de onderste extremiteit, bestaande uit twee sets van 10-12 herhalingen. Na elke oefening was er twee minuten rust. De controlegroep kreeg de opdracht om dagelijkse gewoontes voort te zetten. Daarnaast kregen zij één uur per week een sociaal programma, bestaande uit sociale activiteiten die naar verwachting geen trainingseffect zouden hebben. De vermoeidheid is gemeten door middel van de MFIS. Er is een significant verschil gevonden in de interventiegroep. Na tien weken is de MFIS-totaalscore van 41,9 naar 31,7 gedaald ($p<0,05$). De fysieke score van MFIS is van 22,2 naar 16,3 gedaald ($p<0,05$). In de cognitieve score en de psychosociale score van de MFIS is er geen significant effect gevonden. De trainingsperiode werd gevolgd door een follow-up, 22 weken na de start van de interventie. In de follow-up periode zijn de scores van de MFIS in de interventiegroep gestegen. Dit houdt in dat de vermoeidheid verergerd is.

In de studie van Garrett *et al.* (2015) werden 314 deelnemers geïncludeerd. De deelnemers werden random verdeeld over vier groepen. Groep één kreeg krachttraining ($n=80$), groep twee kreeg gecombineerde kracht- en conditietraining ($n=86$), groep drie kreeg yogatraining ($n=77$) en 71 deelnemers werden in de controlegroep geplaatst. Alle interventies kregen tien weken lang één uur per week training, in groepen van acht deelnemers. Groep één kreeg een circuit klas met krachttraining gericht op de onderste extremiteit, bestaande uit drie series van 12 herhalingen. Vanaf de zesde week werd de deelnemers geadviseerd conditietraining thuis eraan toe te voegen. Aan de controlegroep was de opdracht gegeven om hun traingewoontes niet te veranderen gedurende tien weken. Vermoeidheid is gemeten met de MFIS. De MFIS-totaalscore was bij groep één van 39,3 naar 33,3 gedaald ($p=0,02$). De MFIS fysieke score is

in groep één van 17,5 naar 14,4 gedaald ($p<0,01$). In de MFIS cognitieve score is geen significant effect gevonden.

Sabapathy *et al.* (2011) includeerden in de studie 16 deelnemers. De deelnemers werden onderverdeeld in twee groepen. Groep één, bestaande uit vijf deelnemers, begon met acht weken twee keer per week training waarbij de focus lag op uithoudingsvermogen. Vervolgens was er een periode van acht weken rust, gevolgd door een periode van acht weken krachttraining. De tweede groep bestaande uit 11 deelnemers deed het in de omgekeerde volgorde. Aangenomen is dat de trainingseffecten in de rustperiode van 8 weken verdwenen zijn. De krachttraining bestond uit drie oefeningen voor de bovenste extremiteit, drie oefeningen voor de onderste extremiteit, één buikspieroefening en één stabiliteitsoefening. De oefeningen werden uitgevoerd in 2-3 series, 6-10 herhalingen. Tussen de series werd er 30-60 seconden rust gehouden. Vermoeidheid is gemeten met de MFIS. De MFIS fysieke score is van 18,3 naar 16,6 gedaald ($p<0,05$), de psychosociale score van 3,6 naar 2,4 gedaald ($p<0,01$) en in de cognitieve score van de MFIS is geen significant verschil gevonden.

Conditietraining

Er werden 89 deelnemers geïncludeerd in de studie van Heine *et al.* (2017): 43 in de interventiegroep en 46 in de controlegroep. Het trainingsprogramma duurde 16 weken, bestaande uit drie keer per week aerobe intervaltraining. In totaal waren 12 trainingen onder supervisie van een fysiotherapeut, 36 werden thuis uitgevoerd. Elke sessie bestond uit 30 minuten interval op een fietsergometer, bestaande uit zes intervallen, drie minuten 40%, één minuut 60%, één minuut op 80%. De controlegroep kreeg drie gesprekken met een MS verpleegkundige van 45 minuten verspreid over 16 weken. Deze gesprekken gingen over MS gerelateerde vermoeidheid. De vermoeidheid is gemeten door middel van CIS20r fatigue, FSS en MFIS. Na 16 weken is de CIS20r gedaald van 42,6 naar 37,3 in de interventiegroep ($p=0,014$). In de FSS en in de MFIS zijn geen significant effecten gevonden. Er hebben twee follow-up momenten plaats gevonden, na 26 weken en na 52 weken. In de follow-up periode zijn geen significante effecten gevonden.

In de studie van Sabapathy *et al.* (2011) trainden de deelnemers 2 keer per week, 8 weken lang. De training bestond uit 8 verschillende onderdelen onder supervisie. Elk onderdeel duurde vijf minuten. Na tien minuten was er twee minuten rust. De fysieke score van de MFIS is van 19,6 naar 16,9 gedaald ($p<0,05$). De psychosociale score is van 3,1 naar 2,4 gedaald ($p<0,01$) en de verandering in de cognitieve score is niet significant verschillend.

Kracht- en conditietraining

In de studie van Garrett *et al.* (2015) kreeg de tweede groep training gericht op kracht- en conditietraining. Acht van de 11 oefeningen waren gericht op kracht en uithoudingsvermogen. In groep twee is er een significant effect gevonden in de MFIS-totaalscore die daalde van 39,3 naar 33,3 ($p=0,02$), in de MFIS fysieke score die daalde van 17,4 naar 13,5 ($p<0,01$) en in de MFIS cognitieve score die daalde van 7,75 naar 5,6 ($p<0,05$).

Hayes *et al.* (2011) verdeelden 19 deelnemers over twee groepen: de RENEW-groep ($n=9$) en de STAND-groep ($n=10$). De deelnemers kregen 12 weken lang drie keer per week training van 45-60 minuten. Beide groepen kregen een training bestaande uit conditietraining (maximaal 15 minuten), krachttraining van de bovenste extremiteit en balansoefeningen. De

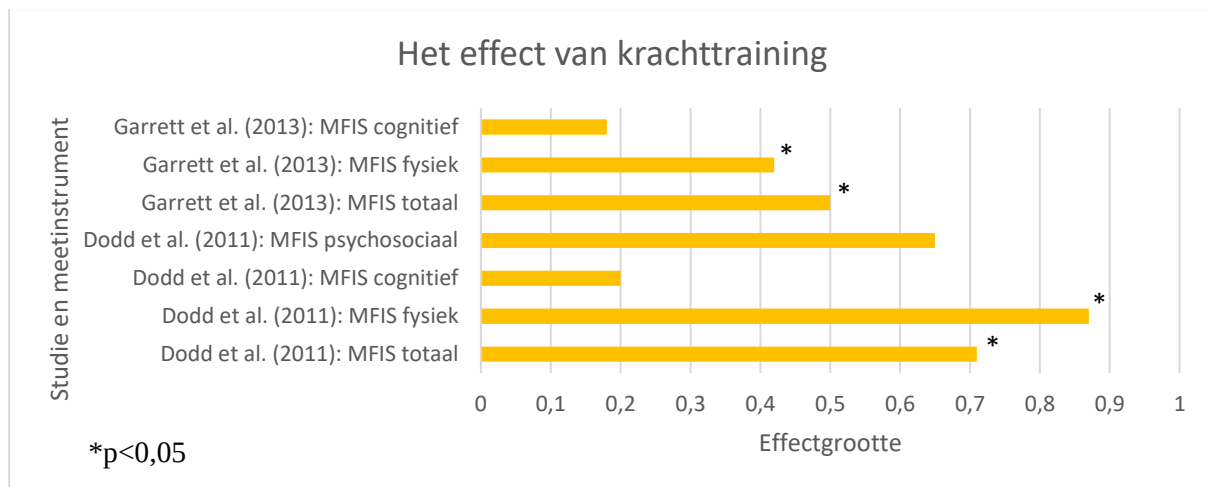
RENEW-groep kreeg drie dagen per week naast deze conditietraining krachttraining. De training bestond uit excentrische contracties van de knie- en heupextensoren. Vermoeidheid is gemeten met de FSS. Er is geen significant effect gevonden op de FSS.

In de studie van Kerling *et al.* (2015) werden 37 deelnemers geïnccludeerd. De deelnemers zijn verdeeld over twee groepen. Een gecombineerde groep (CWG), bestaande uit 19 deelnemers, waarbij kracht en conditie getraind werd, en een groep van 18 deelnemers waar alleen conditie getraind werd (EWG). Beide trainingen duurden drie maanden, waarbij er twee trainingen per week werden gegeven van 40 minuten. Beide trainingen begonnen met 20 minuten op een fietsergometer. De CWG kreeg vervolgens krachttraining. De EWG had nog een extra 20 minuten conditietraining. De vermoeidheid werd gemeten door middel van de MFIS. Er is geen significant verschil gevonden in vermoeidheid na de training.

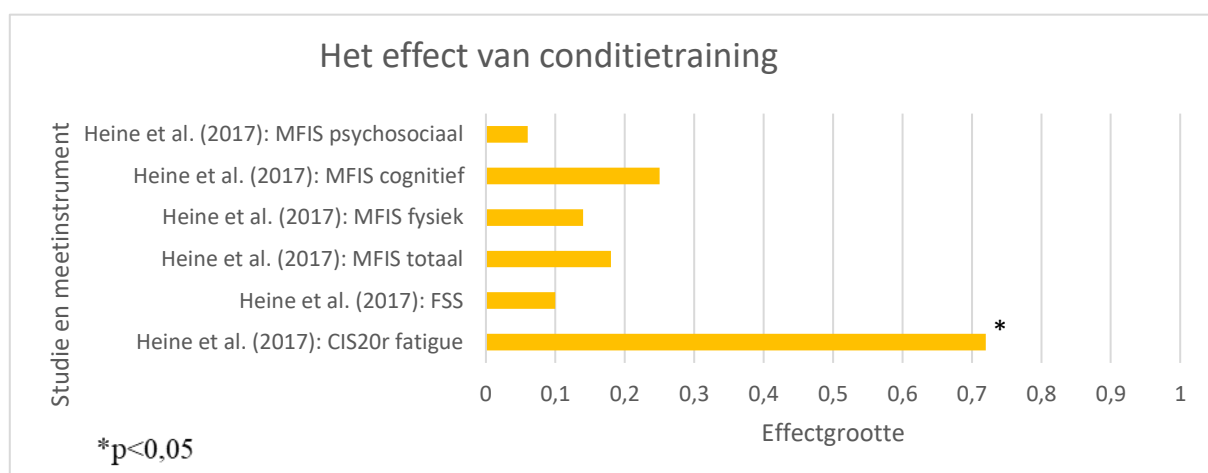
Learmonth *et al.* (2011) includeerden 32 deelnemers. De interventiegroep, bestaande uit 20 deelnemers, kreeg 12 weken, twee keer per week een groepsles van één uur. Deze groepsles bestond uit 30-40 minuten circuittraining voor conditie, kracht en balans. Het circuit bestond uit 8-12 oefeningen, één minuut per oefening met één minuut rust. De controlegroep, bestaande uit 12 deelnemers, kreeg de gebruikelijke zorg. Vermoeidheid werd gemeten met de FSS. Er is geen significant effect gevonden in de FSS.

De effectgroottes zijn weergegeven in een staafdiagram in figuur 2, 3 en 4. De p-waarde toont aan of er een effect bestaat tussen de interventie- en de controlegroep (Sullivan & Feinn, 2012). De effectgrootte laat zien hoe groot dit effect is. Een effectgrootte rond de 0 geeft een minimaal effect aan. Een effectgrootte kleiner dan 0,5 geeft een klein effect aan. Een waarde van groter dan 0,5 en kleiner dan 0,8 geeft een gemiddeld effect aan en een effectgrootte groter of gelijk aan 0,80 geeft een groot effect aan. Een groot effect in combinatie met een significant verschil is gevonden in twee studies. Dodd *et al.*, 2011 vonden een groot effect op de MFIS-fysiek in de krachttraining. Heine *et al.* (2017) vonden een groot effect met de CIS20r fatigue in de conditietraining. In de kracht- en conditietraining is geen groot effect gevonden.

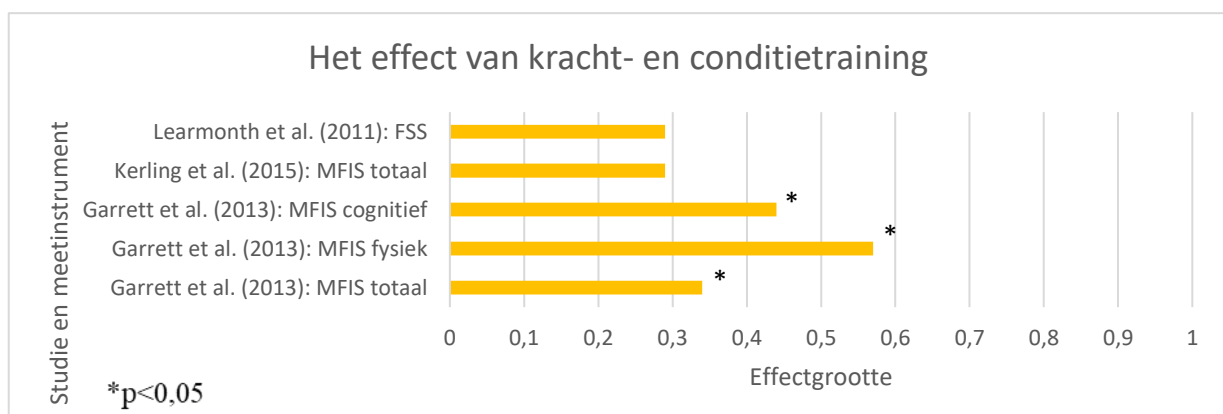
Figuur 3 Het effect van krachttraining op vermoeidheid



Figuur 2 Het effect van conditietraining op vermoeidheid



Figuur 4 Het effect van kracht- en conditietraining op vermoeidheid



Discussie

Het doel van deze systematische review was onderzoeken welke fysiotherapeutische behandelmethode het meest effectief is voor de behandeling van de vermoeidheidsklachten van MS-patiënten. Er is hierbij gekeken naar kracht- en/ of conditietraining. Er zijn artikelen geïnccludeerd waarbij het effect van krachttraining is onderzocht, het effect van conditietraining en het effect van de combinatie van kracht- en conditietraining.

Het effect van krachttraining is onderzocht in drie van de zeven geïnccludeerde studies (Dodd *et al.*, 2011; Garrett *et al.*, 2013; Sabapathy *et al.*, 2011). Er is een significant effect gemeten met de MFIS totaal (Dodd *et al.*, 2011; Garrett *et al.* 2013; Sabapathy *et al.* 2011). De MFIS met een score hoger of gelijk aan 38 wordt geïnterpreteerd als vermoeid (Flachenecker *et al.*, 2002). In de studie van Dodd *et al.* (2011) is de MFIS totaal van de interventiegroep is van 41,9 naar 31,7 gedaald, en in de controlegroep is deze gedaald van 40 naar 37. Dit houdt in dat in zowel de interventiegroep als in de controlegroep de eindmeting de vermoeidheid is afgenomen en de eindscore in beide groepen aangeeft onder de 38 ligt (niet vermoeid). Er is een mogelijkheid dat het sociale programma in de controlegroep een onverwacht effect op de vermoeidheid heeft gehad. Dit is echter niet aannemelijk, aangezien men zou verwachten dat een sociaal programma alleen effect heeft op de MFIS cognitief en/of psychosociaal. Er is echter geen significant effect gevonden op deze subscores. De krachttraining van Sabapathy *et al.* (2011) had een significant effect met de MFIS-fysiek ($p < 0,05$) en de MFIS psychosociaal ($p < 0,01$). Hier zijn echter zijn de p-waarden berekend op basis van 2 interventiegroepen, namelijk een met kracht- en een met conditietraining. De p-waarden zijn binnen de groep berekend, en niet zoals in alle andere geïnccludeerde studies tussen de interventie- en de controlegroep. De studie van Sabapathy *et al.* (2011) is geïnccludeerd, aangezien er te zien is dat de krachttraining hetzelfde significante effect heeft gehad als de conditietraining. Door het ontbreken van een controlegroep in deze studie, is het mogelijk dat de tijd een groot effect heeft gehad. In de studie van Garrett *et al.* (2013) is de krachtinterventie statistisch significant in de MFIS-totaalscore $p = 0,02$ en een fysieke score van $p < 0,01$. Opvallend is dat de interventiegroep begon met een MFIS-totaalscore van 39,2 en de controlegroep met een beginwaarde van 36,2. Deze score is in de krachttraining interventiegroep aanzienlijk meer gedaald dan in de controlegroep. Ook in de fysieke score van de MFIS heeft er in de interventiegroep een daling plaatsgevonden, waar in de controlegroep een kleine stijging is geweest. Dit wil zeggen dat de interventie een effect heeft op het fysieke aspect van de vermoeidheid en daarmee op de algehele vermoeidheidservaring. Garrett *et al.* (2013) hadden ten opzichte van andere studies een grote populatie in zowel de interventiegroep als in de controlegroep, respectievelijk 67 en 49.

Het effect van aerobe training op de vermoeidheidsklachten werd onderzocht in twee studies (Heine *et al.*, 2017; Sabapathy *et al.*, 2011). Beide studies hebben significante effecten gevonden. Eén studie gebruikte de CIS20r fatigue om de vermoeidheid te meten (Heine *et al.*, 2017). In de interventiegroep is vooraf 42,6 gemeten en na de 16 weken 37,3 ($p = 0,014$). Een score hoger dan 27 wordt geïnterpreteerd als abnormale vermoeidheid en een score hoger dan 38 als ernstige vermoeidheid (Vercoulen *et al.*, 1999). De vermoeidheid na 16 weken conditietraining is verminderd, maar nog steeds aanwezig. De vermoeidheid is in waarde wel gedaald, maar in de ervaring van de patiënt niet. De resultaten zijn daarom klinisch niet relevant. In de controlegroep is de score zo goed als gelijk gebleven en kon na 16 weken nog

steeds geïnterpreteerd worden als ernstig vermoeid. Sabapathy *et al.* (2011) onderzocht in de 2^e groep het effect van conditietraining. De conditietraining had ook een significant effect met de MFIS-fysiek ($p < 0,05$) en de MFIS psychosociaal ($p < 0,01$). Echter de p-waarden zijn berekend op basis van 2 interventiegroepen, namelijk kracht en conditie. Door het ontbreken van een controlegroep, zijn de p-waarden irrelevant. De scores van de MFIS-fysiek en psychosociaal van Sabapathy *et al.* (2011) en (Heine *et al.*, (2017) zijn niet vergelijkbaar, omdat de beginwaarden ver uit elkaar liggen.

In de systematische review van Nedeljković *et al.* (2014) is slechts gekeken naar de effecten van conditie- en krachttraining, niet naar een combinatie van beiden. De effecten van gecombineerde conditie- en krachttraining werden onderzocht in vier van de zeven geïnccludeerde studies (Garrett *et al.*, 2013; Hayes *et al.*, 2011; Kerling *et al.*, 2015; Learmonth *et al.*, 2011). Er zijn twee studies die deze gecombineerde training vergeleken met een controlegroep (Garrett *et al.*, 2013; Learmonth *et al.*, 2011). Er is een significant effect gevonden, gemeten met de MFIS (Garrett *et al.*, 2013). De score van de MFIS totaal is van 39,3 naar 33,3 gedaald in 10 weken tijd ($p = 0,02$). Learmonth *et al.* (2011) vonden geen significant effect gemeten met de FSS. Een score hoger dan 4 op de FSS wordt geïnterpreteerd als hoge vermoeidheid (Rietberg *et al.*, 2010). In zowel de interventiegroep als de controlegroep is de waarde bij de eindmeting boven de 5. De hoge effectgrootte kan worden verklaard door de stijging van de FSS-score in de controlegroep. Er zijn twee studies geïnccludeerd die een combinatietraining van kracht en conditie vergeleken met alleen conditietraining (Hayes *et al.*, 2011; Kerling *et al.*, 2015). In beide studies is er geen significant effect gevonden. De studie van Hayes *et al.* (2011) is klinisch niet relevant gevonden, aangezien de eindscore in de interventiegroep van 5,1 op de FSS nog geïnterpreteerd wordt als vermoeid. Kerling *et al.* (2015) onderzocht net als in de studie van Hayes *et al.* (2011) een combinatietraining van kracht en conditie met alleen een conditietraining. De daling van de MFIS in 10 weken is in beide groepen nagenoeg gelijk. Met $p = 0,97$ kan er worden gezegd dat het effect berust op toeval. Opvallend is dat de scores van de MFIS van de beginmetingen onder de 38 waren. Mogelijk komt dit doordat de MFIS secundair gemeten is en niet als primaire uitkomstmaat.

Twee studies hadden een follow-up periode (Dodd *et al.* 2011; Heine *et al.* 2017). Dodd *et al.* (2011) hadden één follow-up periode na 12 weken. Heine *et al.* (2017) hadden in hun studie twee follow-up periodes op 26 weken en 52 weken. Het behaalde significante effect op de MFIS totale score in de interventiegroep was na 22 weken weer met een stijging naar 39,0 weer verdwenen. In de controlegroep is de totale score van de MFIS echter verder gedaald naar 36,2. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat vermoeidheid beïnvloed wordt door veel verschillende factoren. De MFIS fysieke score in de interventiegroep is in de follow-up periode ook gedaald en in de controlegroep echter licht gestegen. In de conditietraining van Heine *et al.* (2017) stegen de scores van de CISr20 fatigue in de interventiegroep bij beide follow-up periodes. Opvallend is dat de vermoeidheidservaring in de follow-up periode van de interventiegroep is gestegen, terwijl de vermoeidheidservaring in de controlegroep juist gedaald is (Dodd *et al.*, 2011).

In de systematische review van Nedeljković *et al.* (2014) werd het effect van conditietraining en krachttraining onderzocht. Zij vonden weinig effect van conditietraining op vermoeidheid. Een lagere intensiteit van de training in combinatie met een hogere duur werd effectiever gevonden dan een hoge intensiteit en een korte duur van de training. Er werden betere

resultaten in krachttraining gevonden. Er werd aanbevolen om over een langere periode krachttraining uit te voeren, 2-3 keer per week. In de systematische review van Heine *et al.* (2015) onderzocht het effect van kracht- en/of conditietraining. Zij vonden een positief effect in conditietraining en een combinatie van kracht- en conditietraining. In deze studie is een uitgebreide meta-analyse gedaan, waardoor de geïncludeerde studies vergelijkbaar waren.

Een zwak punt aan deze studie is dat de vermoeidheid is gemeten door middel van 3 verschillende meetinstrumenten: de MFIS, FSS en CIS20r. De MFIS is een specifieke vragenlijst die de focus legt op het fysieke, cognitief en psychosociaal functioneren. De FSS bepaalt de ernst en frequentie van de vermoeidheid. De CIS20r fatigue focust op een afname van motivatie, activiteit en concentratie (Rietberg *et al.*, 2010). De resultaten van deze systematische review zouden betrouwbaarder zijn als alle studies hetzelfde meetinstrument hadden gebruikt. Een ander zwak punt is dat de effectgrootte niet voor alle studies berekend kon worden. In de studie van Hayes *et al.* (2011) ontbreekt de standaarddeviatie, waardoor de effectgrootte niet berekend kon worden. In de studie van Sabapathy *et al.* (2011) is er geen controlegroep aanwezig, waardoor de effectgrootte niet berekend kon worden. Verder is de zoekstrategie uitgevoerd in slechts 2 databases, Pubmed en Cochrane. Tijdens de inclusie van de artikelen is er slechts gekeken naar ambulante MS-patiënten en is er geen onderscheid gemaakt in de verschillende vormen van MS.

Een sterk punt aan deze systematische review is de kwaliteit van de geïncludeerde studies. De studies zijn beoordeeld middels de PEDro score. Alle artikelen waren van hoge kwaliteit (PEDro ≥ 4). Een ander sterk punt is de berekende effectgrootte, waardoor er een algemeen beeld is gevormd over het effect van de interventie op de interventiegroep. Sterk aan deze systematische review is dat er zowel een follow-up periode was in de studie die krachttraining onderzocht (Dodd *et al.*, 2011) en in een studie die conditietraining onderzocht (Heine *et al.*, 2017).

Voor toekomstig onderzoek wordt een langdurige interventie van kracht- of conditietraining aanbevolen. Aangezien in de follow-up perioden de vermoeidheid weer steeg (Dodd *et al.*, 2011; Heine *et al.*, 2017), is het belangrijk dat er een programma wordt ontwikkeld waarbij er langdurig getraind wordt. Zo kan de vermoeidheid mogelijk blijvend verminderen of constant blijven.

Het doel van deze systematische review was onderzoeken welke fysiotherapeutische behandelmethode het meest effectief is voor de behandeling van de vermoeidheidsklachten van MS-patiënten. Al met al laat deze systematische review gering positief bewijs zien voor een relatie tussen activiteit en vermindering van vermoeidheidsklachten. Het grootste effect werd gevonden na de krachttraining. Echter waren in zowel kracht- als conditietraining zijn verbeteringen te zien, maar in de meeste studies werd de vermoeidheid nog steeds ervaren door de deelnemers na de interventieperiode, gemeten met de MFIS, FSS of CIR20r fatigue.

Referenties

- Bansi, B., Bloch, W., Gamper, U., Riedel, S., & Kesselring, J. (2013). Endurance training in MS: Short-term immune responses and their relation to cardiorespiratory fitness, health quality of life, and fatigue. *Journal of Neurology*, 260(12), 2993-3001.
- Bergamaschi, R., Romani, A., Versino, M., Poli, R., & Cosi, V. (1997). Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Functional Neurology*, 12(5), 247-251.
- Brugge, F. van der. (2008). *Neurorevalidatie bij centraal neurologische aandoeningen*. (2^e ed.). Houten, Nederland: Bohn Stafleu van Loghum.
- Chiaravalloti, N., Goverover, Y., Costa, S., & DeLuca, J. (2018). A Pilot Study Examining Speed of Processing Training (SPT) to Improve Processing Speed in Persons With Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 9, 685.
- Coghe, G., Corona, F., Marongiu, E., Fenul, G., Frau, J., Loreface, L., Crisafulli, A., Galli, M., Concu Am Narrosu, M., Pau, M., & Coccol, E. (2018). Fatigue, as measured using the Modified Fatigue Impact Scale, is a predictor of processing speed improvement induced by exercise in patients with multiple sclerosis: data from a randomized controlled trial. *Journal of Neurology*, 265(6), 1328-1333.
- Cohen J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. (2e ed.). New York, Verenigde Staten: Lawrence Earlbaum Associates.
- Cook, D., Mulrow, C., & Haynes, R. (1997). Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Annals of Internal Medicine*, 126(5), 376-380
- Dodd, K., Taylor, N., Shields, N., Prasad, D., McDonald, E., & Gillon, A. (2011) Progressive resistance training did not improve walking, but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(11), 1362-1374.
- Flachenecker, P., Kümpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P., Trenkwalder, C., & Toyka, K. (2002) Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple sclerosis*, 8(6), 523-526.
- Garrett, M., Hogan, N., Larkin, A., Saunders, J., Jakeman, P., & Coote, S. (2012) Exercise in the community for people with minimal gait impairment due to MS: an assessor-blind randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 0(0), 1-8.
- Gibbons, C., Pagnini, F., Friede, T., & Young, C. (2018). Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/ motor neuron disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2, 1.
- Hayes, H., Gappmaier, E., & LaStayo, P. (2011) Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial. *Journal of Neurologic physical therapy*, 35, 2-10.

- Heine, M., Verschuren, O., Hoogervorst, E., Van Munster, E., Hacking, H., Visser-Meilu, A., Twisk, J., Beckerman, de Groot, V., & Kwakkel, G. (2017). Does aerobic training alleviate fatigue and improve societal participation in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(11), 1517-1526.
- Heine, M., van de Port, I., Rietberg, M., van Wegen, E., & Kwakkel, G. (2015). Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane library of systematic reviews*, 11(9).
- Jorgensen, M., Dalgas, U., Wens, I., & Hvid, L. (2017). Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurological Sciences*, 15(376), 225-241.
- Kerling, A., Keweloh, K., Tegtbur, U., Kück, M., Grams, L., Horstmann, H., & Windhagen, A. (2015) Effects of a short physical exercise intervention on patients with Multiple Sclerosis (MS). *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 15761-15775.
- Kjohlhede, T., Vissing, K., & Dalgas, U. (2012). Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Multiple Sclerosis*, 18(9), 1215-1228.
- Kos, D., Kerckhofs, E., Carrea, I., Verza, R., Ramos, M., & Jansa, J. (2005). Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Multiple sclerosis*, 11(1), 76-80.
- Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D'Hooghe, B., Duquet, W., & Duportail, M. (2003) Assessing fatigue in multiple sclerosis: Dutch modified fatigue impact scale. *Acta neurologica Belgica*, 103(4), 185-191.
- Krupp, L., & Christodoulou, C. (2001). Fatigue in multiple sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 1(3), 294-298.
- Kuks, J., & Snoek, J. (2003). *Klinische Neurologie*. (15e ed.). Houten, Nederland: Springer Media B.V.
- Learmonth, Y., Paul, L., Miller, L., Mattison, P., & McFadyen, A. (2011) The effects of a 12-week leisure centre-based, group exercise intervention for people moderately affected with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. *Clinical Rehabilitation*, 26(7), 579-593.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D., & PRISMA group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7).
- Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. (1988). *Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis*. Washington D.C., Amerika: Paralyzed Veterans of America.
- Nedeljković, U., Raspopović, E., Ilić, N., Dačković, J., & Dujmović, I. (2014). Endurance and resistance training in rehabilitation of patients with multiple sclerosis. *Vojnosanitetski Pregled*, 71(10), 963-8.
- Nederlandse Vereniging Voor Neurologie. (2012). *Richtlijn multiple sclerose*. (1^e ed.). Houten, Nederland: Bohn Stafleu van Loghum.

- Nourbaksha, B., Julian, L., & Waubanta, E. (2016). Fatigue and depression predict quality of life in patients with early multiple sclerosis: a longitudinal study. *European Journal of Neurology*, 23(9), 1482-1486.
- Paltamaa, J., Sarajosa, T., Leskinen, E., Wikström, J., & Mälkiä, E. (2007). Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility and domestic life in ambulatory persons with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(12), 1649-1657.
- Petajan, J., Gappmaier, E., White, A., Spencer, M., Mino, L., & Hicks, R. (1996). Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 39(4), 432-441.
- Rietberg, M., van Wegen, E., & Kwakkel, G. (2010). Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis: reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. *Disability and rehabilitation*, 32(22):1870-1876.
- Rudick, R., Miller, D., Clough, J., Gragg, L., & Farmer, R. (1992). Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Archives of Neurology*, 49, 1237-1242.
- Sandroff, B., Sosnoff, J., & Motl, R. (2013). Physical fitness, walking performance, and gait in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 328(1-2), 70-76.
- Sabapathy, N., Minahan, C., Turner, G., & Broadley, S. (2010) Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Clinical Rehabilitation*, 25, 14-24.
- Scholten, R., Clarke, M., & Hetherington, J. (2005). The Cochane Collaboration. *European journal of clinical nutrition*, 59(1), 147-149.
- Sullivan, G., & Feinn, R. (2012). Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough. *The Journal of Graduate Medical Education*, 4(3), 279–282.
- Van Peppen, R., Harmeling-Van der Wel, B., Kollen, B., Hobbelen, J., & Buurke, J. (2004). Effecten van therapeutische interventies bij patiënten met een beroerte: een systematisch literatuuronderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie*, 144(5), 126-153.
- Vercoulen, J., Alberts, M., & Bleijenberg, G. (1990). De Checklist Individual Strength (CIS). *Gedragstherapie*. 32, 131-136.
- Vercoulen, J., Swanink, C., Fennis, J., Galama, J., van der Meer, J., & Bleijenberg, G. (1994) Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *Journal of psychosomatic research*, 38(5), 383-392.

Appendix A Aanbeveling

Aanbeveling voor in de praktijk

Aan de hand van deze systematische review wordt langdurige krachttraining aanbevolen voor twee tot drie keer per week voor een langdurige periode

Aan de hand van deze systematische review wordt aanbevolen om de patiënt bij de intake te informeren over het behandeltraject. Het is van belang dat de patiënt op de hoogte is van het geringe effect van de therapie op de vermoeidheidsklachten.

Appendix B Zoekstreng

((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND ("fatigue"[MeSH Terms] OR "fatigue"[All Fields])) AND ((("resistance training"[MeSH Terms] OR ("resistance"[All Fields] AND "training"[All Fields]) OR "resistance training"[All Fields] OR ("strength"[All Fields] AND "training"[All Fields]) OR "strength training"[All Fields]) OR ("resistance training"[MeSH Terms] OR ("resistance"[All Fields] AND "training"[All Fields]) OR "resistance training"[All Fields]) OR ((("muscles"[MeSH Terms] OR "muscles"[All Fields] OR "muscle"[All Fields]) AND ("power (psychology)"[MeSH Terms] OR ("power"[All Fields] AND "(psychology)"[All Fields]) OR "power (psychology)"[All Fields] OR "power"[All Fields]) AND ("education"[Subheading] OR "education"[All Fields] OR "training"[All Fields] OR "education"[MeSH Terms] OR "training"[All Fields])))) AND ((endurance[All Fields] AND ("education"[Subheading] OR "education"[All Fields] OR "training"[All Fields] OR "education"[MeSH Terms] OR "training"[All Fields])) OR ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR ("aerobic"[All Fields] AND "exercise"[All Fields]) OR "aerobic exercise"[All Fields]) OR ((("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("education"[Subheading] OR "education"[All Fields] OR "training"[All Fields] OR "education"[MeSH Terms] OR "training"[All Fields])))) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND "2008/11/07"[PDat] : "2018/11/04"[PDat])