

## Richtlijn fysiotherapie bij ALS/PSMA/PLS

### INITIATIEF

ALS Centrum Nederland.

### IN SAMENWERKING MET

Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)

Spierziekten Nederland

ALS Patients Connected

### FINANCIERING

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Stichting ALS Nederland ([www.ALS.nl](http://www.ALS.nl))

## Colofon

Richtlijn fysiotherapie bij ALS/PSMA/PLS

© ALS Centrum Nederland, Utrecht, 2019

ALS Centrum Nederland

Hersencentrum UMC Utrecht

Huispostnr F02.230

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

[www.als-centrum.nl](http://www.als-centrum.nl)

email: [info@als-centrum.nl](mailto:info@als-centrum.nl)

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van het ALS Centrum Nederland. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

## Inhoudsopgave

Samenvattingen .....	5
Vraag 1: Welke respiratoire functietesten en waarden zijn indicatief voor beginnende respiratoire dysfunctie? .....	5
Vraag 2: Met welke respiratoire functietest kan een ineffectieve hoest worden gesignaleerd? .....	6
Vraag 3 Welke fysiotherapeutische interventies zijn geïndiceerd bij een inefficiënte hoest?.....	7
Vraag 4 Kan de achteruitgang van kracht en coördinatie van de ademspieren worden geremd door respiratoire spierkrachttraining? .....	8
Vraag 5 Welke interventies kunnen worden ingezet voor het optimaliseren van spierkracht en conditie? .....	9
Vraag 6 Welke fysiotherapeutische compensatoire strategieën kunnen worden ingezet voor het behoud van loopvaardigheid en transfers bij fysieke achteruitgang?.....	10
Vraag 7 Welke fysiotherapeutische interventies kunnen worden ingezet voor de behandeling van spasticiteit, contractuurpreventie en musculoskeletale pijn?.....	11
Volledige versies .....	12
Vraag 1: Welke respiratoire functietesten en waarden zijn indicatief voor beginnende respiratoire dysfunctie? .....	12
Vraag 2: Met welke respiratoire functietest kan een ineffectieve hoest worden gesignaleerd? .....	20
Vraag 3 Welke fysiotherapeutische interventies zijn geïndiceerd bij een inefficiënte hoest?.....	23
Vraag 4 Kan de achteruitgang van kracht en coördinatie van de ademspieren worden geremd door respiratoire spierkrachttraining? .....	28
Vraag 5 Welke interventies kunnen worden ingezet voor het optimaliseren van spierkracht en conditie? .....	32
Vraag 6 Welke fysiotherapeutische compensatoire strategieën kunnen worden ingezet voor het behoud van loopvaardigheid en transfers bij fysieke achteruitgang?.....	36
Vraag 7 Welke fysiotherapeutische interventies kunnen worden ingezet voor de behandeling van spasticiteit, contractuurpreventie en musculoskeletale pijn?.....	38
Autorisatie.....	41
Doel en doelgroep van de richtlijn.....	41
Samenstelling werkgroep en andere betrokkenen.....	42
Inbreng patiënten perspectief .....	43
Implementatie.....	43

Werkwijze .....	43
AGREE.....	43
Knelpuntenanalyse.....	43
Uitgangsvragen .....	44
Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur .....	44
Kwaliteitsbeoordeling individuele studies.....	44
Samenvatten van de literatuur .....	45
Formuleren van de conclusies .....	46
Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling).....	46
Formuleren van aanbevelingen .....	46
Randvoorwaarden (Organisatie van zorg) .....	46
Commentaar- en autorisatiefase .....	46
Bijlage 1 Werkkaarten.....	47
Werkkaart 1: Fysiotherapeutisch onderzoek naar respiratoire dysfunctie bij ALS .....	47
Werkkaart 2: Fysiotherapeutisch interventies bij respiratoire zwakte .....	48
Werkkaart 3: Behandel mogelijkheden bij problemen met het houdings- en bewegingsapparaat .....	49
Bijlage 2 GRADE tabellen en forest plots uitgangsvraag 5.....	50
Bijlage 3 Standard Operating Procedures (SOPs) .....	53
FVC/SVC in lig.....	53
PCF .....	53
MIP .....	53
SNIP .....	54
ACBT.....	54
Airstacken .....	54
Bijlage 4 Implementatie richtlijn.....	55
Bijlage 5 Knelpuntenanalyse .....	56
Bijlage 6 Review protocollen en zoekstrategie .....	57
Uitgangsvragen 1 en 2 .....	57
Uitgangsvragen 3 en 4 .....	62
Uitgangsvragen 5, 6 en 7.....	67

## Samenvattingen

### Vraag 1: Welke respiratoire functietesten en waarden zijn indicatief voor beginnende respiratoire dysfunctie?

#### Aanbevelingen

- Neem de SVC/FVC **in lig** af om respiratoire dysfunctie in de vorm van diafragmazwakte vroegtijdig te signaleren.
- Neem de SVC/FVC in lig standaard af op controlemomenten.
- Overleg bij (mogelijke) respiratoire dysfunctie met de revalidatiearts voor eventuele verwijzing naar het CTB. De revalidatiearts zorgt eventueel voor een verwijzing naar het CTB.
- Hanteer de volgende werkwijze voor het vaststellen van respiratoire dysfunctie (zie voor een stroomschema figuur 1):

Stel vast of er direct orthopneu optreedt tijdens plat liggen.

Indien er geen orthopneu optreedt dient de FVC/SVC in lig te worden afgenomen. Bij de volgende afkapwaarden (en klachten) is respiratoire dysfunctie zeer waarschijnlijk aanwezig:

- o FVC/SVC in lig  $\leq 50\%$  van de voorspelde waarde
- o FVC/SVC in lig van  $51\% - <79\%$  van de voorspelde waarde in combinatie met een of meer klachten of bevindingen van mogelijke respiratoire dysfunctie (tabel 1).
- o FVC/SVC in lig van  $\geq 80\%$ , in combinatie met een of meer klachten of bevindingen van mogelijke respiratoire dysfunctie, waarbij er sprake is van een delta VC van  $\geq 20\%$

Voor mogelijke respiratoire dysfunctie worden de volgende afkapwaarden aangehouden:

- o FVC/SVC in lig van  $51\% - 79\%$  van de voorspelde waarde zonder klachten of bevindingen van mogelijke respiratoire dysfunctie
- o FVC/SVC in lig van  $\geq 80\%$ , in combinatie met een of meer klachten of bevindingen van mogelijke respiratoire dysfunctie, met een lage delta VC ( $\geq 20\%$ )

Indien de VC in lig niet haalbaar is voor de patiënt door bijvoorbeeld orthopneu of bulbaire zwakte, dient de MIP of SNIP in zit af te worden genomen. Voor mogelijke respiratoire dysfunctie worden de volgende afkapwaarden aangehouden:

- MIP (in zit) van  $<67$  cm H<sub>2</sub>O
- SNIP (in zit) van  $<60$  cm H<sub>2</sub>O
- Gebruik de referentiewaarden van de Global Lung Function Initiative (GLI-2012) voor het bepalen van de voorspelde waarde van de FVC/SVC.
- Stem de frequentie van monitoring van respiratoire functie af op de snelheid van de ziekteprogressie van de individuele patiënt. Indien de respiratoire functietesten niet meer afgenomen kunnen worden volgens protocol door bulbaire zwakte of bij verminderde instrueerbaarheid, wordt aanbevolen klachten te inventariseren en lichamelijk onderzoek te verrichten (tabel 1), aangevuld met een bloedgasbepaling als er een verdenking is van (dreigende) hypercapnie.
- Zie [werkkaart 1](#) voor een schematische weergave van deze aanbevelingen.

## Vraag 2: Met welke respiratoire functietest kan een ineffektieve hoest worden gesignaleerd?

### Aanbevelingen

- Gebruik de Peak Cough Flow om een verminderde hoestkracht te signaleren.
- Voor afname van de Peak Cough Flow verdient het de voorkeur een goed aansluitend neusmondkapje te gebruiken boven een mondstuk, onafhankelijk van de mate van bulbaire zwakte of het ziekte stadium. De testafnemer fixeert het kapje stevig op het gezicht en stabiliseert de hals door tegendruk te geven vanaf achter het hoofd.
- Naast klinische observatie van de hoestkracht en het uitvragen van klachten kunnen de volgende afkapwaarden aangehouden worden voor de interpretatie van de Peak Cough Flow meting:
  - PCF <270 L/m: Deze waarde voorspelt een ineffektieve hoest tijdens luchtweginfecties. Sputum evacuerende technieken zoals ACBT en airstacken kunnen worden overwogen (zie uitgangsvraag 4).
  - PCF <166 L/m: Als airstacken niet meer effectief is, of als er sprake is van een luchtweginfectie kan in overleg met de CTB-arts een hoestmachine worden overwogen (zie uitgangsvraag 4).

### Vraag 3 Welke fysiotherapeutische interventies zijn geïndiceerd bij een inefficiënte hoest?

#### Aanbevelingen

- Het wordt sterk aanbevolen om (een combinatie van) sputum-evacuerende technieken structureel toe te passen als de hoestkracht inefficiënt is (PCF <270 L/m), of al eerder wanneer er sprake is van symptomen van verminderde hoestkracht, recidiverende luchtweg infecties of snelle pulmonale achteruitgang.
- Bij inefficiënte hoestkracht wordt in eerste instantie ACBT aanbevolen. Als er sprake is van bulbair dysfunctie of als ACBT niet effectief is, heeft airstacken de voorkeur. Als airstacken niet effectief is, of als er sprake is van een luchtweginfectie, kan in overleg met de CTB-arts een hoestmachine worden overwogen.
- Het kiezen van de best passende sputum-evacuerende techniek is maatwerk. De keuze dient bij voorkeur te worden afgestemd met de patiënt en diens omgeving. Door middel van uitproberen kan worden gekeken welke techniek het beste wordt getolereerd en voldoende effect sorteert.
- Het verdient aanbeveling om mantelzorgers en andere zorgverleners (met name thuiszorg) te betrekken in de behandeling van ademhalingsproblemen en te scholen in sputum-evacuerende technieken.
- Indien airstacken structureel moet worden toegepast is het aan te bevelen om dit op vaste momenten van de dag te doen, bij voorkeur direct voorafgaand aan de maaltijd om mogelijk profijt te hebben van het directe effect op de hoestkracht van airstacken.
- Airstacken na de maaltijd wordt sterk ontraden vanwege het gevaar op aspiratie door achtergebleven etensresten in de mond.
- Zie [werkkaart 2](#) voor een schematische weergave van deze aanbevelingen.

## Vraag 4 Kan de achteruitgang van kracht en coördinatie van de ademspieren worden geremd door respiratoire spierkrachttraining?

### Aanbevelingen

- Standaard toepassen van IMT en EMT wordt afgeraden.
- Overweeg bij gemotiveerde en voldoende belastbare patiënten die geen aantoonbare of milde diafragmazwakte hebben (VC in lig >80%), IMT toe te passen (20-40% van de MIP) met als doel de inspiratoire kracht te verbeteren. Bij voorkeur vindt er na 6 weken IMT een evaluatie plaats waarbij de voorkeur van de patiënt en de behaalde effecten op respiratoire functie worden meegenomen om te bepalen of de training wordt voortgezet.
- Het wordt afgeraden om ademspiertraining met hoge belasting (>20% MIP) te initiëren bij patiënten waarbij er reeds sprake is van respiratoire achteruitgang.



## Vraag 5 Welke interventies kunnen worden ingezet voor het optimaliseren van spierkracht en conditie?

### Aanbevelingen

- Bij mensen met ALS of PSMA wordt kracht- en (aerobe) conditietraining afgeraden indien activiteiten van het dagelijks leven reeds voldoende training stimulus geven of onwenselijke vermoeidheid veroorzaken.
- Overweeg een matig intensieve krachttraining en/of (aeroob) beweegprogramma bij mensen met ALS of PSMA met een langzaam tot gemiddeld ziektebeloop, waarbij disuse (onnodige inactiviteit) leidt tot spierzwakte en deconditionering bovenop de spierzwakte die de ziekte reeds veroorzaakt. Indien haalbaar, verdient activering door middel van functionele en ADL-activiteiten de voorkeur boven kracht- en/of conditietraining met fitnessapparatuur.
- Start bij mensen met PLS met matig intensieve kracht- en/of aerobe conditietraining indien er duidelijk sprake is van inactiviteit/disuse. Indien er geen sprake is van inactiviteit/disuse, zijn matig intensieve kracht- en/of aerobe conditietraining overigens niet schadelijk.
- Stem de frequentie, de intensiteit, de tijdsduur en het type training (FITT factoren) af op individuele voorkeuren en belastbaarheid en stel bij ziekteprogressie tijdig bij.
- Zie [werkkaart 3](#) voor behandelmogelijkheden bij problemen met het houdings- en bewegingsapparaat.

## Vraag 6 Welke fysiotherapeutische compensatoire strategieën kunnen worden ingezet voor het behoud van loopvaardigheid en transfers bij fysieke achteruitgang?

### Aanbevelingen

- Compensatoire loophulpmiddelen, transferhulpmiddelen en orthesen kunnen zinvol zijn om functionele mobiliteit ondersteunen.
- Betrek een ergotherapeut bij het anticiperen op behoeftes t.a.v. de functionele mobiliteit, met name voor het indiceren en aanvragen van een rolstoel of voorzieningen in en om huis. Zie uitgangsvraag 10 van de richtlijn ergotherapie bij ALS voor meer informatie over de inzet van hulpmiddelen en voorzieningen bij handelings- en participatieproblemen.
- Orthesen worden geïndiceerd in overleg met de revalidatiearts.
- Het verdient de aanbeveling om, naast de patiënt, ook familieleden en mantelzorgers te betrekken bij het inventariseren van behoeften aan compensatoire loop- en transferhulpmiddelen.
- Het verdient de aanbeveling om familieleden en mantelzorgers te betrekken bij de uitleg voor optimaal gebruik van deze hulpmiddelen.
- Ook het aanleren/instrueren van bewegingsstrategieën ten behoeve van efficiëntie en veiligheid kan zinvol zijn voor het behoud van functionele mobiliteit.
- Zie [werkkaart 3](#) voor behandelmogelijkheden bij problemen met het houdings- en bewegingsapparaat.

## Vraag 7 Welke fysiotherapeutische interventies kunnen worden ingezet voor de behandeling van spasticiteit, contractuurpreventie en musculoskeletale pijn?

### Aanbevelingen

- Overweeg bij patiënten met pijnklachten, of (dreigende) contracturen ten gevolge van spierzwakte en/of spasticiteit waarbij actieve oefenvormen niet (meer) mogelijk zijn, om geleid actief of passief door te bewegen en/of rekoefeningen te geven ter verlichting van pijnklachten, ter preventie van contracturen en voor het vergroten van de ROM.
- Bij pijn en drukplekken wordt aangeraden om eventueel in overleg met de ergotherapeut aandacht te besteden aan positionering, en ondersteuning van lichaamshouding tijdens zitten en liggen, het gebruik van slings en orthesen en het tijdig wisselen van houding.
- Zie [werkkaart 3](#) voor behandelmogelijkheden bij problemen met het houdings- en bewegingsapparaat.

## Volledige versies

### Vraag 1: Welke respiratoire functietesten en waarden zijn indicatief voor beginnende respiratoire dysfunctie?

#### Samenvatting literatuur (op conclusie niveau)

Author, year	Sample (n)	Study aim	Results and authors' conclusion
Bourke, 2003 <sup>1</sup>	22	To determine the optimal criteria for initiation of NIV.	9 of the 11 participants with orthopnea continued using NIV after the initial trial, with a large improvement in QoL and excellent compliance. Of these 11 participants with orthopnea, 5 participants had normal PaCo2 levels. Within these 5 participants, 4 participants continued with NIV.
Jackson, 2001 <sup>2</sup>	20	To determine which lung function parameter correlates best with symptoms of early nocturnal hypoventilation	The identification of nocturnal oxygen desaturation < 90% for at least one cumulative minute appears to be the most sensitive indicator for detecting early respiratory insufficiency in this study. The mean FVC% at the time nocturnal oxygen desaturations were initially identified was 77%, which is much higher than the FVC% currently recommended for the initiation of NPPV. All 13 patients who were documented to have nocturnal oxygen desaturation <90% also had at least two clinically significant symptoms of nocturnal hypoventilation based upon their responses to the pulmonary symptom scale, suggesting that these desaturations were indeed clinically significant.
Lechtzin, 2002 <sup>3</sup>	25	To determine which respiratory test (FVC sitting and in supine, MIP, MEP and paco2) predicts diaphragm weakness (measured by transdiaphragmatic pressure: Pdi) best.	Supine FVC as a percent of the predicted value was more closely correlated with Pdi-sniff than any other predictor variable, and explained 76% of the variance among the observed values of Pdi-sniff. Supine FVC can be used to predict Pdi-sniff using the following regression equation: Pdi-sniff = -10.52 + (0.91 x supine FVC percent predicted). Though MIP was not significantly associated with Pdi-sniff, it is a commonly used measure of inspiratory muscle strength and we therefore examined its contribution to a model containing supine FVC (percent predicted). This model is an excellent predictor of Pdi-sniff (p < 0.001, R2 = 0.93). The regression equation to predict Pdi-sniff from this model is as follows: Pdi-sniff = - 3.22 + (1.03 x supine FVC) + (0.23 x MIP).
Lyall, 2001 <sup>4</sup>	81	To determine the value for predicting hypercapnia (expressed in pCO2 of ≥6 kPa) and the relationship between the VC, MIP, MEP and SNIP.	Predictive value of SNIP (with cut-off value of <30 cm H2O) for detection of hypercapnia was higher (OR 25, specificity 85%, sensitivity 81%) than that of VC (cut-off 50% predicted; OR 9, specificity 89%, sensitivity 53%) and % MIP (cut-off 25% predicted; OR 6, 83%, 55%). In the subgroup of patients with significant bulbar weakness (Norris Bulbar Score of 22 (±8)), none of the tests had significant predictive power for the presence of hypercapnia.

Mendoza, 2007 <sup>5</sup>	161	To compare the sensitivity of the MIP (<60 cm H2O) and of the FVC (<50% of the predicted value) for NIV initiation.	At NIV enrolment, more patients met the MIP-criterion (65% 71/109), than the FVC criterion (8%, 9/109). The MIP is a more sensitive indicator of early respiratory insufficiency in ALS than FVC. Variability was notably higher in MIP tests than FVC tests.
Varrato, 2001 <sup>6</sup>	47	To determine the usefulness of the difference between the FVC in sitting and supine position, for respiratory evaluation of ALS patients.	The average decrease in %FVC from erect to supine (e-s%FVC) was 15.6% in patients with ALS (range 0 to 45%). These results reached significance. Of 46 patients, 43 had an upright FVC of greater than 50%. Seven of 43 (16.2%) fell below 50% when supine. The largest values for e-s%FVC occurred in patients with dyspnea, orthopnea, and fatigue, in which an average value of 19.6%, 21.4%, and 26.3%, respectively, was noted (p 0.074, 0.018, and 0.001, respectively). There was no significant relationship between the eFVC and orthopnea.
Just, 2010 <sup>7</sup>	72	To determine the usefulness of the BORG dyspnoea scale in upright (uBORG) and supine (sBORG) as a useful and simple marker is to predict respiratory weakness in ALS.	A significant relationship between SNIP and uBorg (r=0.4; p=0.0007) and SNIP and sBorg (r=0.58; p <0,0001) was observed. A cut-off value of 3 on the sBorg scale provided the best sensitivity (80%) and specificity (78%) (area under the curve 0.8) to predict a SNIP <40 cmH2O, indicating severe inspiratory muscle weakness. Patients with a sBorg score ≥3 also exhibited significantly lower VC, MIP and twitch mouth pressure during cervical magnetic stimulation, and slightly higher PaCO2 (43.7±7 versus 39.2±5 mmHg; p=0.05).
Fregonezi, 2013 <sup>8</sup>	31	To determine the relationship between the Forced Vital Capacity (FVC) and respiratory muscle strength (MIP / MEP / SNIP) in healthy people and people with ALS.	In ALS, monitoring respiratory muscle strength assists in early diagnosis of respiratory dysfunction as opposed to the isolated use of FVC. Sensitivity and specificity for MIP, MEP and SNIP in detecting weakness in the respiratory muscles was 75/58%, 81/67% and 75/67%, respectively. ROC curve indicated that the MIP, MEP and SNIP can identify differences in respiratory muscle strength between ALS and healthy individuals at 0.89, 0.9 and 0.82, respectively.
Tilanus, 2017 <sup>9</sup>	110	To determine which respiratory function tests (FVC, PCF, MIP, MEP and SNIP) are most suitable for predicting NIV initiation within 3 months.	Out of 5 respiratory function tests (FVC, PCF, MIP, MEP and SNIP,) the PCF (cut-off value 386 L/m, sensitivity 88%, specificity 36%) and SNIP (cut-off value 45 cm H2O, sensitivity 87%, specificity 40%) had the best predictive value for NIV initiation in ALS patients.

#### Risk of Bias assessment

Author	Design	RoB tool*	Score
Bourke 2003	Cohort	DC	LOW
Jackson 2001	Cohort	DC	LOW
Lechtzin 2002	Cross-sectional	DC	HIGH
Lyll 2001	Cross-sectional	DC	LOW
Mendoza 2007	Retrospective cohort	DC	HIGH

Varrato 2001	Cohort	DC	LOW
Just 2010	Retrospective cohort	DC	LOW
Fregonezi 2013	Cross-sectional	DC	HIGH
Tilanus 2017	Retrospective cohort	DC	LOW

\*[Diagnose Checklist \(DC\)](#)

## Inleiding uitgangsvraag 1

Progressieve ademspierzwakte leidt tot respiratoire insufficiëntie. Nachtelijke hypoventilatie is een vorm van respiratoire insufficiëntie die specifiek tijdens de slaap optreedt. Er is sprake van respiratoire insufficiëntie als de longen niet in staat zijn om voldoende zuurstof ( $O_2$ ) op te nemen of voldoende koolstofdioxide ( $CO_2$ ) af te geven. Als het ademminuutvolume te gering wordt, ontstaat er een stapeling van  $CO_2$  in het bloed. Dit wordt hypercapnie genoemd. Hypercapnie wordt gedefinieerd door een  $CO_2$ -druk ( $pCO_2$ ) van  $\geq 45$  mmHg of  $\geq 6$  kPa. De  $pCO_2$  kan zowel arterieel als capillair worden bepaald met bloedgasanalyse. Deze bepaling behoort echter niet tot het arsenaal van de fysiotherapeut.

De  $pCO_2$  is pas in een laat stadium van de ziekte verhoogd. Echter is er in de meeste gevallen al veel eerder sprake van een mate van respiratoire dysfunctie ten gevolge van ademspierzwakte. Een patiënt is dan al kwetsbaarder doordat hij meer arbeid moet verrichten. Door ademspierzwakte in een vroeg stadium te detecteren, kan er betere zorg op maat worden geboden. De fysiotherapeut heeft dan ook vooral een signalerende rol. Voor het voorspellen van respiratoire insufficiëntie en/of nachtelijke hypoventilatie is vroegtijdige signalering van ademspierzwakte door respiratoire functietesten<sup>3,4,6,8,9</sup>, in combinatie met inventarisatie van aanwezige klachten en bevindingen van het lichamenlijk onderzoek<sup>2</sup> en dan met name orthopneu<sup>1</sup>, essentieel. De belangrijkste ademhalingspomp is het diafragma. Als het inademen in lig moeilijker gaat dan in zit, kan dit een teken zijn van diafragmazwakte. Kortademigheid in lig wordt ook wel orthopneu genoemd. Zie *tabel 1* voor klachten en bevindingen van het lichamenlijk onderzoek van respiratoire dysfunctie.

## Conclusie

### Aanwijzingen uit observationele studies

Orthopneu is een belangrijke aanwijzing voor respiratoire dysfunctie<sup>1</sup>.

Ondanks dat de FVC – gemeten in zit – van  $\leq 50\%$  van de voorspelde waarde vaak genoemd wordt als één van de belangrijkste voorspellers voor NIV-indicatie<sup>10</sup>, lijkt voor vroegtijdige signalering van respiratoire dysfunctie de FVC gemeten in zit niet sensitief genoeg te zijn<sup>2,4-6,8,9</sup>. Er zijn aanwijzingen uit de literatuur dat de MIP<sup>2,8</sup>, SNIP<sup>4,8,9</sup>, PCF<sup>9</sup> en de FVC gemeten in lig<sup>3,6</sup> meer geschikte parameters zijn voor vroegtijdige signalering van respiratoire dysfunctie. Er is echter onvoldoende bewijs beschikbaar om de meerwaarde van een specifieke respiratoire functietest (VC/PCF/MEP/MIP/SNIP) aan te tonen.

Als er sprake is van ernstige zwakte in de bulbair regio, zijn respiratoire functietesten doorgaans onvoldoende betrouwbaar af te nemen<sup>4</sup>. Bloedgasanalyse wordt als alternatief genoemd<sup>4</sup>.

## Overige overwegingen

- De werkgroep is van mening dat, vanwege het ontbreken van voldoende bewijs, het beste meetinstrument/parameter om vroegtijdig respiratoire dysfunctie te signaleren en de frequentie waarmee dit dient te gebeuren onderwerp is van debat. De snelheid waarmee de respiratoire functie over tijd afneemt (de zogenaamde slope), geeft echter belangrijke informatie voor klinische besluitvorming. De werkgroep is van mening dat de frequentie van monitoring gebaseerd dient te worden op de snelheid van de ziekteprogressie.
- Het diafragma is de belangrijkste ademhalingspomp. Beginnende zwakte van het diafragma en een snelle progressie van diafragmazwakte zijn belangrijke signalen dat respiratoire dysfunctie aan het ontstaan is. De VC in lig is een zeer gevoelige respiratoire functietest om specifiek diafragmazwakte bij ALS aan te tonen<sup>3</sup>.
- De werkgroep is van mening dat inventarisatie van aanwezige klachten en bevindingen van het lichamenlijk onderzoek<sup>6</sup>, in het bijzonder orthopneu<sup>1</sup>, essentieel is voor het vroegtijdig signaleren van respiratoire dysfunctie.
- De werkgroep is van mening dat er sprake is van respiratoire dysfunctie bij een FVC/SVC in lig van  $\leq 50\%$  van de voorspelde waarde<sup>11</sup>. Bij patiënten met een FVC/SVC in lig tussen 51 en 80% van de voorspelde waarde met klachten en bevindingen van respiratoire dysfunctie (tabel 1) is ook sprake van respiratoire dysfunctie<sup>2</sup>.

- De werkgroep is van mening dat bij een FVC/SVC in lig tussen 51 en 80% van de voorspelde waarde zonder klachten van respiratoire dysfunctie (tabel 1) er mogelijk ook sprake kan zijn van respiratoire dysfunctie.

<b>Klachten</b>
Orthopneu (dyspneu in lig)
Dyspneu tijdens zitten
Dyspneu tijdens lichte inspanning
Dyspneu tijdens eten/praten
Onrustig slapen / vaak wakker worden
Nachtzweeten
Moe wakker worden
Recidiverende luchtweginfecties
Problemen met ophoesten door een verminderde hoestkracht

<b>Bevindingen van het lichamelijk onderzoek</b>
Verhoogde ademhalingsfrequentie
Aanwezigheid van sputumretentie / ronchi
Oppervlakkige ademhaling
Zwakke hoest
Zwak snuiven
Paradoxe ademhaling in ruglig (inwaartse beweging van de buik tijdens inspiratie)
Respiratoire alternans (om de paar ademhalingen afwisselen van borst- en buikademhaling)
Gebruik van hulpademhalingsspieren

Tabel 1: Klachten en bevindingen van het lichamelijk onderzoek van mogelijke respiratoire dysfunctie (gebaseerd op de NICE guideline 2016<sup>12</sup>)

- Klachten van respiratoire dysfunctie worden bij navraag niet altijd door patiënten aangegeven<sup>13</sup>. De werkgroep is daarom van mening dat het belangrijk is om naast het inventariseren van klachten, ook daadwerkelijk lichamelijk onderzoek te verrichten (zie tabel 1),
- Hoewel de werkgroep van mening is dat MIP of SNIP complementair zijn aan de VC in lig, omdat deze testen ook de hulpademhalingsspieren meenemen, achten zij het afnemen ervan alleen noodzakelijk als de VC in lig niet kan worden afgenomen, bijvoorbeeld bij patiënten met (gedeeltelijke) ademwegobstructie tijdens plat liggen op de rug ten gevolge van bulbair zwakte.
- Naast de diagnostische waarde van respiratoire functietesten is er sterk bewijs voor de voorspellende waarde van FVC/SVC in zit, FVC/SVC in lig, MIP, MEP, SNIP en PCF voor overleving bij ALS<sup>14-19</sup>. Deze respiratoire functietesten kunnen in de vroege ziektefase daardoor, naast signalering van respiratoire zwakte, ook bijdragen aan het inschatten van de ziekteprogressie. De delta FVC (verschil FVC in zit en lig) en de PaCO<sub>2</sub> (koolzuurdruk in bloedgas) hebben geen voorspellende waarde voor overleving<sup>14,19</sup> en kunnen daardoor niet als maat dienen voor het inschatten van ziekteprogressie.
- De waarde van de Vitale Capaciteit, uitgedrukt als % van de voorspelde waarde, hangt sterk af van de gebruikte referentiewaarden. Veel gebruikte spirometers zijn voorgeprogrammeerd met de European Community for Steel and Coal (ECCS)<sup>20</sup>. Echter momenteel worden de referentiewaarden van de Global Lung Function Initiative (GLI-2012)<sup>21</sup> als gouden standaard aangehouden voor het bepalen van de voorspelde waarde van de Vitale Capaciteit\*.
- De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een relatief goede VC in lig van >80% van de voorspelde waarde, in combinatie met een of meer klachten of bevindingen van mogelijke respiratoire dysfunctie, de delta VC (verschil tussen VC in zit en lig) van meerwaarde is om diafragmazwakte te detecteren. Een delta VC van ≥20% (percentueel verval van de VC in lig ten opzichte van de score van de



VC in zit) duidt op diafragmazwakte bij patiënten met neuromusculaire ziekten<sup>22,23</sup>. Bij patiënten met een VC in lig van >80% van de voorspelde waarde zonder klachten of bevindingen van respiratoire dysfunctie hoeft de delta VC niet bepaald te worden.

- Voor het meten van VC kan zowel de F(forced)VC als de S(slow)VC worden gebruikt<sup>24</sup>. De werkgroep wil benadrukken dat het van belang is om de methode te gebruiken die de hoogste score geeft. Omdat dit per individu kan verschillen, is het goed om bij een eerste meting zowel de FVC als de SVC uit te proberen.
- Vanwege risico op beoordelingsfouten, raadt de werkgroep aan om naast de voorspelde waarde ook de absolute waarde te noteren in liters (bijvoorbeeld, SVC in lig: 93%, 2,45L).
- Er bestaan momenteel geen specifieke referentiewaarden voor de FVC/SVC in lig. Er zijn aanwijzingen dat de FVC/SVC in lig bij gezonde mensen gemiddeld 0-7% lager is dan de VC in zit.<sup>6,25-27</sup>. Gezien dit beperkte verschil is de werkgroep van mening dat de GLI-2012 normwaarden ook voor de interpretatie van de FVC/SVC in lig dienen te worden gebruikt.
- De FVC/SVC in zit is momenteel de meest gebruikte respiratoire functietest om respiratoire dysfunctie te detecteren. De FVC/SVC in zit alleen is echter niet sensitief genoeg is om vroege respiratoire dysfunctie te signaleren. De werkgroep is van mening dat FVC/SVC in zit dient te worden aangevuld met de VC in lig. Indien de VC in lig niet uitgevoerd kan worden, door bijvoorbeeld orthopneu of bulbaire zwakte, dient de MIP of SNIP te worden afgenomen. zoals beschreven in de aanbevelingen.

\* Op <https://tinyurl.com/yd5hkgeu> kunnen absolute waarden worden omgerekend naar voorspelde waarden volgens de GLI referentiewaarden.

#### Aanbevelingen

- Neem de SVC/FVC in lig af om respiratoire dysfunctie in de vorm van diafragmazwakte vroegtijdig te signaleren.
- Neem de SVC/FVC in lig standaard af op controlemomenten.
- Overleg bij (mogelijke) respiratoire dysfunctie met de revalidatiearts voor eventuele verwijzing naar het CTB. De revalidatiearts zorgt eventueel voor een verwijzing naar het CTB.
- Hanteer de volgende werkwijze voor het vaststellen van respiratoire dysfunctie (zie voor een stroomschema figuur 1):  
Stel vast of er direct orthopneu optreedt tijdens plat liggen.  
Indien er geen orthopneu optreedt, dient de FVC/SVC in lig te worden afgenomen. Bij de volgende afkapwaarden (en klachten) is respiratoire dysfunctie zeer waarschijnlijk aanwezig:
  - o FVC/SVC in lig  $\leq 50\%$  van de voorspelde waarde
  - o FVC/SVC in lig van 51% - <79% van de voorspelde waarde in combinatie met een of meer klachten of bevindingen van mogelijke respiratoire dysfunctie (tabel 1).
  - o FVC/SVC in lig van  $\geq 80\%$ , in combinatie met een of meer klachten of bevindingen van mogelijke respiratoire dysfunctie, waarbij er sprake is van een delta VC van  $\geq 20\%$Voor mogelijke respiratoire dysfunctie worden de volgende afkapwaarden aangehouden:
  - o FVC/SVC in lig van 51% - 79% van de voorspelde waarde zonder klachten of bevindingen van mogelijke respiratoire dysfunctie
  - o FVC/SVC in lig van  $\geq 80\%$ , in combinatie met een of meer klachten of bevindingen van mogelijke respiratoire dysfunctie, met een lage delta VC ( $\geq 20\%$ )Indien de VC in lig niet haalbaar is voor de patiënt door bijvoorbeeld orthopneu of bulbaire zwakte, dient de MIP of SNIP in zit af te worden genomen. Voor mogelijke respiratoire dysfunctie worden de volgende afkapwaarden aangehouden:
  - o MIP (in zit) van <67 cm H<sub>2</sub>O
  - o SNIP (in zit) van <60 cm H<sub>2</sub>O
- Gebruik de referentiewaarden van de Global Lung Function Initiative (GLI-2012) voor het bepalen van de voorspelde waarde van de FVC/SVC.

- Stem de frequentie van monitoring van respiratoire functie af op de snelheid van de ziekteprogressie van de individuele patiënt. Indien de respiratoire functietesten niet meer afgenomen kunnen worden volgens protocol door bulbair zwakte of bij verminderde instrueerbaarheid, wordt aanbevolen klachten te inventariseren en lichamelijk onderzoek te verrichten (tabel 1), aangevuld met een bloedgasbepaling als er een verdenking is van (dreigende) hypercapnie.
- Zie [werkkartaat 1](#) voor een schematische weergave van deze aanbevelingen.
- 

## Referenties

1. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 2003;61:171-177.
2. Jackson CE, Rosenfeld J, Moore DH, et al. A preliminary evaluation of a prospective study of pulmonary function studies and symptoms of hypoventilation in ALS/MND patients. *Journal of the neurological sciences* 2001;191:75-78.
3. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2002;121:436-442.
4. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 2001;124:2000-2013.
5. Mendoza M, Gelinis DF, Moore DH, Miller RG. A comparison of maximal inspiratory pressure and forced vital capacity as potential criteria for initiating non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 2007;8:106-111.
6. Varrato J, Siderowf A, Damiano P, Gregory S, Feinberg D, McCluskey L. Postural change of forced vital capacity predicts some respiratory symptoms in ALS. *Neurology* 2001;57:357-359.
8. Fregonezi G, Araujo PR, Macedo TL, Dourado Junior ME, Resqueti VR, Andrade Ade F. Monitoring respiratory muscle strength assists in early diagnosis of respiratory dysfunction as opposed to the isolated use of pulmonary function evaluation in amyotrophic lateral sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:146-152.
9. Tilanus TBM, Groothuis JT, TenBroek-Pastoor JMC, et al. The predictive value of respiratory function tests for non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Res* 2017;18:144.
10. Vrijnsen B, Testelmans D, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Buysse B. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14:85-95.
11. Veldnorm chronische beademing. Vereniging Samenwerkingsverband Chronische Ademondersteuning 2012.
12. Motor Neurone Disease: Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines 2016.
13. Tilanus TBM, Groothuis JT, Ten Broek-Pastoor JMC, et al. Respiratory Assessment of ALS Patients: A Nationwide Survey of Current Dutch Practice. *J Neuromuscul Dis* 2018.
14. Baumann F, Henderson RD, Morrison SC, et al. Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 2010;11:194-202.
15. Enache I, Pistea C, Fleury M, et al. Ability of pulmonary function decline to predict death in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:511-518.
16. Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, Hardiman O, Costello RW. Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:269-274.
17. Pinto S, de Carvalho M. Comparison of slow and forced vital capacities on ability to predict survival in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:528-533.
18. Polkey MI, Lyall RA, Yang K, Johnson E, Leigh PN, Moxham J. Respiratory Muscle Strength as a Predictive Biomarker for Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:86-95.
19. Schmidt EP, Drachman DB, Wiener CM, Clawson L, Kimball R, Lechtzin N. Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle & nerve* 2006;33:127-132.

20. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
21. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-1343.
22. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:123-128.
23. Minami T, Manzoor K, McCool FD. Assessing Diaphragm Function in Chest Wall and Neuromuscular Diseases. *Clin Chest Med* 2018;39:335-344.
24. Pinto S, de Carvalho M. Correlation between Forced Vital Capacity and Slow Vital Capacity for the assessment of respiratory involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a prospective study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:86-91.
25. Behrakis PK, Baydur A, Jaeger MJ, Milic-Emili J. Lung mechanics in sitting and horizontal body positions. *Chest* 1983;83:643-646.
26. Naitoh S, Tomita K, Sakai K, Yamasaki A, Kawasaki Y, Shimizu E. The effect of body position on pulmonary function, chest wall motion, and discomfort in young healthy participants. *J Manipulative Physiol Ther* 2014;37:719-725.
27. Vilke GM, Chan TC, Neuman T, Clausen JL. Spirometry in normal subjects in sitting, prone, and supine positions. *Respir Care* 2000;45:407-410.

## Vraag 2: Met welke respiratoire functietest kan een ineffectieve hoest worden gesignaleerd?

Author, year	Sample	Study aim	Results and authors' conclusion
Tzani, 2014 <sup>28</sup>	49	To determine the value of the respiratory muscle strength (MIP / MEP), stomach pressure (Cough Pgas), and Peak Cough Flow (PCF) for detecting an ineffective cough	When related to the parameters of expiratory muscle strength, PCF showed a positive correlation with MEP ( $r=0,771$ , $P<0,001$ ), Cough Pgas ( $r=0,704$ , $P<0,001$ ) and MIP ( $r=0,739$ , $P<0,001$ ).
Sancho, 2007 <sup>29</sup>	40	To determine which clinical or functional parameter in patients with ALS could predict the effectiveness of spontaneous cough during a respiratory tract infection. The examined parameters were: Norris Bulbar Score (NBS), FVC in sitting, FEV1, MIP MEP, PCF, PVT (Peak Velocity Time) and the MIC (Maximum Insufflation Capacity).	To predict in which patients spontaneous cough would be ineffective during an acute respiratory tract infection, a cut-off point of 4.25 L/s (255 L/m) for PCF (sensitivity, 0.74; specificity, 0.85) and 28.88 L/second <sup>2</sup> for PCF/PVT (sensitivity, 0.77; specificity, 0.96) were the best predictors to identify patients in a stable condition whose unassisted cough would become ineffective during an acute respiratory tract infection.
Sancho, 2017 <sup>30</sup>	48	To determine which respiratory function test was best able to determine the cough effectiveness during a respiratory tract infection. The VC, MIP, MEP and PCF were compared.	The variable which predicted unassisted cough effectiveness was peak cough flow (PCF) with a cut-off point of 2.77 L/s (166 L/min). (Sensitivity 1.0; specificity; 0.95; positive predictive value 0.66; negative predictive value 1). For manually assisted coughing, the predictor of cough effectiveness was manually assisted PCF (cut-off point of 2.82-169 L/min) (sensitivity: 1.0; specificity: 0.96; positive predictive value: 0.94; negative predictive value 0.96) Mechanically assisted PCF (cut-off point of 2.95-177 L/min) was found to be the predictor of mechanically assisted coughing effectiveness (sensitivity:0.80; specificity: 0.75; positive predictive value: 0.94; negative predictive value: 0.42).

### Risk of Bias assessment

Author	Design	RoB tool*	Score RoB
Tzani 2014	Cross sectional study	DC	HIGH
Sancho 2007	Cohort	DC	HIGH
Sancho 2017	Cohort	DC	HIGH

\*Diagnose Checklist (DC) [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#).

## Inleiding

Onvermogen om de glottis te sluiten, zwakte van zowel de inspiratoire als de expiratoire spieren, en verminderde rekbaarheid (compliance) van de borstkas kunnen bijdragen aan moeite en uiteindelijk onvermogen om effectief te hoesten. Een verminderde hoestkracht vormt een risico voor ophoping van bronchiaal sputum, sputumretentie, en het niet adequaat kunnen bestrijden van aspiratie. Deze kunnen verminderde doorgankelijkheid van de luchtwegen en secundaire luchtweginfecties (pneumonie) tot gevolg hebben, die voor deze patiëntengroep levensbedreigend kunnen zijn. Het tijdig signaleren van een verminderde hoestkracht geeft de mogelijkheid om patiënten tijdig te informeren over mogelijke behandelopties en deze ook tijdig te kunnen initiëren.

## Conclusie

### Aanwijzingen uit observationele studies

Er zijn aanwijzingen dat de PCF de meest valide respiratoire functietest is voor het vaststellen van de hoestkracht<sup>28</sup>. De PCF kan mogelijk een inefficiënte hoestkracht tijdens een luchtweginfectie voorspellen (<255 l/m)<sup>29, 30</sup>.

### Overige overwegingen

- Algemeen wordt aangenomen dat bij ALS het hoesten inefficiënt is vanaf een PCF van <270L/m<sup>12, 31</sup>. Een inefficiënte hoest leidt tot meer moeite met hoesten, sputum retentie, atelectase en een verhoogd risico op luchtweginfecties<sup>32</sup>. Sputum evacuerende technieken (airway clearance techniques) kunnen overwogen worden bij een PCF van <270L/m of bij recidiverende luchtweginfecties\*.
- Ook de snelheid waarmee de hoestkracht over tijd afneemt (de zogenaamde slope) geeft belangrijke informatie voor klinische besluitvorming. Het is daarom belangrijk om de hoestkracht herhaald te meten over tijd.
- Bij een PCF van <166 L/m is de hoestkracht inefficiënt<sup>12, 30, 33</sup> en kan een patiënt dus praktisch gezien niet meer hoesten, hetgeen tot een levensbedreigende situatie kan leiden.
- Gezien de lage bewijskracht van deze afkapwaarden en het feit dat referentiewaarden voor de PCF ontbreken, is de werkgroep van mening dat het van belang is om naast een meting door middel van de PCF het hoesten ook functioneel – dus zonder gebruik van apparatuur – te observeren. Een dergelijke observatie kan aanvullende informatie geven over de kracht, coördinatie en efficiëntie van het hoesten.
- De werkgroep is van mening dat inventarisatie van klachten met betrekking van verminderde hoestfunctie zoals onvermogen om effectief te hoesten, sputum retentie, aspiratie en pneumonie, naast de PCF in belangrijke mate kan bijdragen aan het signaleren van verminderde hoestfunctie.
- Bij gezonde mensen is er geen verschil in de uitkomst van de PCF als deze is afgenomen met een neus-mondkapje (gelaatsmasker) of mondstuk<sup>34</sup>. Omdat een mondstuk geen meerwaarde lijkt te hebben, kan de PCF middels een neus-mondkapje worden afgenomen onafhankelijk van de bulbair kracht. Hierdoor hoeft het mondstuk niet meer te worden vervangen door een neus-mondkapje als een patiënt verderop in het ziektebeloop te weinig kracht heeft om de lippen goed om het mondstuk te sluiten.
- Voor het betrouwbaar meten van de Peak Cough Flow kan zowel een analoge, als een digitale Peak Flow meter worden gebruikt. Het voordeel van de analoge Peak Flow meter is dat de kosten ervan laag zijn.

\* Zie ook uitgangsvraag 3 (*Welke fysiotherapeutische interventies zijn geïndiceerd bij een inefficiënte hoest?*)

### Aanbevelingen

- Gebruik de Peak Cough Flow om een verminderde hoestkracht te signaleren.
- Voor afname van de Peak Cough Flow verdient het de voorkeur een goed aansluitend neus-mondkapje te gebruiken boven een mondstuk, onafhankelijk van de mate van bulbair zwakte of het ziekte stadium. De testafnemer fixeert het kapje stevig op het gezicht en stabiliseert de hals door tegendruk te geven vanaf achter het hoofd.

- Naast klinische observatie van de hoestkracht en het uitvragen van klachten kunnen de volgende afkapwaarden aangehouden worden voor de interpretatie van de Peak Cough Flow meting:
  - PCF <270 L/m: Deze waarde voorspelt een ineffectieve hoest tijdens luchtweginfecties. Sputum evacuerende technieken, zoals ACBT en airstacken, kunnen worden overwogen (zie uitgangsvraag 4).
  - PCF <166 L/m: Als airstacken niet meer effectief is, of als er sprake is van een luchtweginfectie, kan in overleg met de CTB-arts een hoestmachine worden overwogen (zie uitgangsvraag 4).

## Referenties

12. Motor Neurone Disease: Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines 2016.
28. Tzani P, Chiesa S, Aiello M, et al. The value of cough peak flow in the assessment of cough efficacy in neuromuscular patients. A cross sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014;50:427-432.
29. Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J. Predictors of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Resp Crit Care* 2007;175:1266-1271.
30. Sancho J, Servera E, Banuls P, Marin J. Effectiveness of assisted and unassisted cough capacity in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:498-504.
31. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997;112:1024-1028.
32. Suarez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, et al. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehab* 2002;81:506-511.
33. Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest* 1996;110:1566-1571.
34. Mearns A. A randomised comparative study of cough peak expiratory flow (cpef) using full face mask vs mouthpiece interfaces in healthy subjects. *Thorax*2017.

### Vraag 3 Welke fysiotherapeutische interventies zijn geïndiceerd bij een inefficiënte hoest?

#### Samenvatting literatuur op conclusie niveau

Author, year	Sample (n)	Study aim	Results and authors' conclusion
Mustfa, 2003 <sup>35</sup>	47	To compare the effect of MAC (manual assisted cough) and MI-E (coughing machine) on cough effectiveness in bulbar and non-bulbar ALS patients.	MI-E increased the PCF 15% more than MAC in bulbar and in non-bulbar patients. The greatest improvements were in patients with the weakest coughs.
Senent, 2011 <sup>36</sup>	16	To longitudinally examine the effect of various manual and instrumental cough supporting techniques on the PCF was in ALS patients with a PCF of <270L / m.	<p>Manual techniques:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unassisted cough without coaching</li> <li>2. Unassisted cough with coaching</li> <li>3. Cough with abdominal thrust</li> </ol> <p>Instrumental techniques:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Air stacking with abdominal thrust</li> <li>5. Bi-level pressure with abdominal thrust</li> <li>6. IPAP of +30 cm H2O with abdominal thrust</li> <li>7. MI-E (40/-40 cm H2O)</li> </ol> <p>In bulbar and in non-bulbar patients, all the instrumental techniques were statistically better than the manual technique (<math>p &lt; 0.0001</math>) on improving the PCF. Patients rated technique 5 as the most comfortable method, technique 7 as the most effective method and technique 1 as the least.</p> <p>It appears to be beneficial to test an array of techniques in order to tailor the optimal cough improvement techniques to the individual. The existence of bulbar signs, even marked, should not dissuade clinicians from evaluating cough assistance techniques.</p> <p>Standard deviations of the effects were not reported.</p>
Rafiq, 2015 <sup>37</sup>	40	To examine the efficacy of the cough machine over breath stacking on the number and duration of respiratory infections, the chance of hospitalization during an airway infection, quality of life and survival.	The average per month decline in SVC was 0.94% in the breath-stacking group and 0.45% in the MI-E group ( $p$ 0.47). The PCF declined on average by 5.77 l/min/month in the breath stacking group and improved by 0.9 l/min/month in the MI-E group ( $p$ 0.43) Lack of statistically significant differences due to sub-optimal power and confounders precludes a definitive conclusion with respect to the relative efficacy of MI-E over breath stacking. However, the authors recommend the breath-stacking technique as a low-cost, first-line intervention for volume recruitment and cough augmentation in patients with ALS who meet

			the criteria for intervention with non-invasive ventilation. Mean change scores and standard deviations for the effects of breath-stacking and MI-E, on respiratory function were not reported.
--	--	--	--

### Risk of Bias assessment

Author	Design	RoB tool	Score
Mustfa 2003	RCT	Cochrane Risk of Bias Tool	High
Senent 2011	Quasi-RCT	Cochrane Risk of Bias Tool	High
Rafiq 2015	RCT	Cochrane Risk of Bias Tool	High

### Grade Tabellen

Voor de onderlinge vergelijking van effecten van sputum evacuerende technieken konden geen GRADE-tabellen worden opgesteld omdat er per vergelijking niet meer dan 1 artikel geïncludeerd kon worden.



## Inleiding

Bij patiënten met een inefficiënte hoestkracht, neiging tot atelectasevorming en recidiverende luchtweginfecties kunnen sputum evacuerende technieken (airway clearance techniques) pulmonale complicaties, ziekenhuisopname en tracheotomie voorkomen<sup>11</sup>. Een inefficiënte hoest bij neuromusculaire ziekten wordt gedefinieerd als een PCF van <270 L/m<sup>12,31</sup>. Er zijn verschillende sputum evacuerende technieken beschikbaar om een inefficiënte hoest te ondersteunen. Deze technieken zijn: Active Cycle of Breathing Techniques (ACBT), spontaan hoesten met abdominale compressie, airstacken, en de hoestmachine (MI-E). Naast het ondersteunen van de hoest kunnen sputum evacuerende technieken ook worden ingezet om de rekbaarheid (compliance) van het longweefsel en de borstwand in stand te houden of te vergroten.

## Conclusie

### Aanwijzingen uit gecontroleerde studies

Er is onvoldoende bewijs beschikbaar om een verschil in effectiviteit op hoestkracht (PCF), morbiditeit en mortaliteit aan te tonen tussen airstacken en de hoestmachine<sup>35-37</sup> (zie bijlage 1 GRADE tabel 17). Er is geen bewijskracht voor de meerwaarde van de hoestmachine ter vergroting van de hoestkracht (PCF), ten opzichte van het hoesten zonder ondersteuning (zie bijlage 1 GRADE-tabel 4) of hoesten met thoracale druk (bijlage 1 GRADE-tabel 3).

NIV en MI-E hebben een groter effect op de verhoging van de hoestkracht (PCF) dan airstacken. Airstacken heeft een groter effect op de hoestkracht dan de combinatie van spontaan hoesten met manuele ondersteuning<sup>36</sup>.

In de literatuur zijn er tot nu toe geen nadelige effecten gevonden voor de toepassing van airstacken bij bulbair patiënten. Ook bij bulbair patiënten wordt de hoestkracht door airstacken verhoogd<sup>35-37</sup>.

### Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat bij voorkeur de meest actieve sputum evacuerende techniek gekozen dient te worden die nog voldoende effectief is. Van actief naar passief geldt hierbij de volgende volgorde: ACBT, hoesten met abdominale druk, PEP-masker, airstacken, airstacken met abdominale druk, en de toepassing van de hoestmachine (Mechanische In-Exsufflatie). In uitgangsvraag 5 wordt aandacht besteed aan het effect van Expiratory Muscle training (EMT) op hoestkracht.

### ACBT

ACBT is een cyclus waarin drie verschillende technieken worden aangewend om tot mobiliseren van bronchiaal sputum te komen:

1. Breathing control (BC) = ademcontrole
2. Thoracic expansion exercises (TEE) = mobiliserende oefeningen van de thorax
3. Forced expiration technique (FET) = geforceerde expiratietechniek, ook wel huffen genoemd

De cyclus is flexibel en kan aangepast worden aan het individu.

### Hoesten met abdominale druk

Wanneer de expiratoire kracht of coördinatie onvoldoende is voor een (geforceerde) actieve expiratie, kan door manuele compressie deze kracht efficiënter ingezet worden.

### PEP-masker (Positive Expiratory Pressure)

Bij het ademen via een PEP-masker ontstaat er weerstand bij de expiratie. Hierdoor bouwt de druk in de longen op en kan de lucht beter achter het sputum komen.

### Airstacken

Airstacken wordt door het KNGF gezien als bijzondere handeling, waardoor bekwaamheid vereist is. Daarnaast zijn er verschillende contra-indicaties voor airstacken\*. Als ACBT of hoesten met abdominale druk niet effectief is, kan

airstacken worden overwogen. Bij airstacken wordt via een mondstuk, of neus-mondkapje lucht ingeblazen met behulp van een beademingsballon.

Bij niet-tracheostomaal beademde patiënten met een verminderde glottisfunctie kan ook het gebruik van een eenrichtingsklep worden overwogen. Deze klep houdt de expiratie tijdens de airstack-manoeuvre tegen, waardoor de lucht beter kan worden gestapeld.

Naast bulbaire klachten kunnen er ook andere individuele beperkingen zijn die een standaard uitvoering van het airstacken in de weg kunnen staan. Vaak kan het airstacken met een kleine aanpassing toch mogelijk gemaakt worden. Bijvoorbeeld bij patiënten een verminderde arm hand functie die de ballon wel zelf kunnen bedienen door deze tussen de knieën te klemmen. Wanneer standaard airstacken onvoldoende effectief is om sputum te evacueren, kan de techniek door het toevoegen van manuele druk tijdens de geforceerde expiratie of het hoesten efficiënter gemaakt worden. De kans op succes in het aanleren van airstacken bij ALS/PSMA en PLS patiënten wordt groter als de therapeut beschikt over verschillende hulpmiddelen en toepassingsvormen. Zie hiervoor ook de [instructie filmpjes over airstacken op het kennisplatform van het ALS centrum](#).

Er zijn aanwijzingen dat de hoestkracht na airstacken kortdurend hoger is<sup>36, 38</sup>. Airstacken voorafgaand aan de maaltijd maakt de kans op aspiratie tijdens het eten hierdoor mogelijk kleiner.

\* Contra-indicaties voor airstacken:

- Chronische COPD gold 3 of 4, CF en bronchiëctasieën. Bulleuze emfyseem
- Acute respiratoire insufficiëntie
- Dubbelzijdige stemband paralyse
- Gecufte tracheacanule
- Recente lobectomie
- Verhoogde intracranieële druk, tevens ventrikel drains
- Niet coöperatieve patiënt (niet instrueerbaar, geen ziekte-inzicht, laag bewustzijn)

### Hoestmachine

Bij ernstige ademspierzwakte kan in sommige gevallen een hoestmachine (ook wel 'cough assist' of 'insufflator/exsufflator' genoemd) worden gebruikt. De machine helpt patiënten bij het ophoesten van slijm uit de luchtwegen. Het apparaat blaast lucht de luchtwegen in. Direct na het inblazen 'zuigt' het de lucht er weer uit. Hierdoor ontstaat een krachtige expiratoire luchtstroom, net zoals bij spontaan hoesten, waardoor slijm gemakkelijker opgehoest kan worden. De machine wordt tot nu toe bij ALS/PSMA/PLS patiënten veelal alleen gebruikt in het ziekenhuis met specialistische begeleiding. Indien noodzakelijk, kan in specifieke situaties een hoestmachine eveneens in de thuissituatie ingezet worden na goed overleg met het Centrum voor Thuisbeademing (CTB) waar patiënt bekend is.

De werkgroep is van mening dat mantelzorgers en andere zorgverleners (met name thuiszorg) een cruciale rol spelen bij de behandeling van ademhalingsproblemen en moeten, indien mogelijk, worden betrokken bij de behandeling. Daarnaast moeten zij geschoold worden in sputum evacuerende technieken.

### **Aanbevelingen**

- Het wordt sterk aanbevolen om (een combinatie van) sputum evacuerende technieken structureel toe te passen als de hoestkracht inefficiënt is (PCF <270 L/m), of al eerder wanneer er sprake is van symptomen van verminderde hoestkracht, recidiverende luchtweg infecties of snelle pulmonale achteruitgang.
- Bij inefficiënte hoestkracht wordt in eerste instantie ACBT aanbevolen. Als er sprake is van bulbaire dysfunctie of als ACBT niet effectief is heeft airstacken de voorkeur. Als airstacken niet effectief is, of als er sprake is van een luchtweginfectie, kan in overleg met de CTB-arts een hoestmachine worden overwogen.

- Het kiezen van de best passende sputum evacuerende techniek is maatwerk. De keuze dient bij voorkeur te worden afgestemd met de patiënt en diens omgeving. Door middel van uitproberen kan worden gekeken welke techniek het beste wordt getolereerd en voldoende effect sorteert.
- Het verdient aanbeveling om mantelzorgers en andere zorgverleners (met name thuiszorg) te betrekken in de behandeling van ademhalingsproblemen en te scholen in sputum evacuerende technieken.
- Indien airstackten structureel moet worden toegepast, is het aan te bevelen om dit op vaste momenten van de dag te doen, bij voorkeur direct voorafgaand aan de maaltijd om mogelijk profijt te hebben van het directe effect op de hoestkracht van airstackten.
- Airstackten na de maaltijd wordt sterk ontraden vanwege het gevaar op aspiratie door achtergebleven etensresten in de mond.
- Zie [werkkaart 2](#) voor een schematische weergave van deze aanbevelingen.

## Referenties

11. Veldnorm chronische beademing. Vereniging Samenwerkingsverband Chronische Ademondersteuning 2012.
12. Motor Neurone Disease: Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines 2016.
31. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. Chest 1997;112:1024-1028.
35. Mustfa N, Aiello M, Lyall RA, et al. Cough augmentation in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 2003;61:1285-1287.
36. Senent C, Golmard JL, Salachas F, et al. A comparison of assisted cough techniques in stable patients with severe respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases 2011;12:26-32.
37. Rafiq MK, Bradburn M, Proctor AR, et al. A preliminary randomized trial of the mechanical insufflator-exsufflator versus breath-stacking technique in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2015;16:448-455.
38. Sarmiento A, Resqueti V, Dourado-Junior M, et al. Effects of Air Stacking Maneuver on Cough Peak Flow and Chest Wall Compartmental Volumes of Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 2017.

## Vraag 4 Kan de achteruitgang van kracht en coördinatie van de ademspieren worden geremd door respiratoire spierkrachttraining?

### Samenvatting literatuur op conclusie niveau

Author	Sample n	Study aim	Results and authors' conclusion
Cheah 2009 <sup>39</sup>	19 (9/10)	to determine whether a 12-week inspiratory muscle training program attenuated the decline in respiratory function and inspiratory muscle strength in patients with ALS/MND.	Consistent, but non-significant trends for improvement across all respiratory parameters (FVC, VC, TLC, MIP and SNIP) were demonstrated in the experimental group that received IMT. Improvements in inspiratory muscle strength were observed in the experimental group as well as the control group over the training period of 12 weeks, although the effect was less marked in the control group. This magnitude of effect was more pronounced on MIP testing, which although non-significant, was $6.10 \pm 6.93\%$ greater in the experimental group than the control group ( $p = 0.39$ ). Inspiratory muscle strength subsequently declined following 8 weeks after withdrawal after of the training device in both treatment arms (SNIP: $6.55 \pm 1.88\%$ ; 95% CI 2.55-10.54; $p < 0.05$ ; MIP: $4.53 \pm 2.15\%$ ; 95% CI -0.03-9.08, $p=0.05$ ).
Pinto 2012 <sup>40</sup>	26 (13/13)	To evaluate the potential role of respiratory exercise by implementing specific inspiratory muscle training in a selected population of early-affected ALS	IMT was unable to slow down deterioration of inspiratory force in ALS patients in the early phase of the disease MIP $70 \pm 28$ versus $78 \pm 26$ , $p 0.45$ ). No adverse effects of IMT were found on respiratory muscle strength or function.
Plowman 2016 <sup>41</sup>	25	To evaluate feasibility and impact of expiratory muscle strength training (EMT) on respiratory and bulbar function in persons with ALS	A significant main effect was observed for the primary outcome variable, MEP $P < 0.03$ . Post-hoc testing revealed a significant increase in MEPs between baseline and post EMT ( $P = 0.01$ ) No significant differences were noted for voluntary cough spirometry measures (PCF). 10 of 25 patients dropped out during the 5 week EMT intervention.
Plowman 2019 <sup>42</sup>	48 (24/24)	To determine the impact of an in-home expiratory muscle strength training (EMT) program on pulmonary, swallow, and cough function in individuals with ALS	The six weeks training intervention resulted in a significant improvement of the MEP ( $+ 25.5$ , CI 14.3 to 36.7 cmH <sub>2</sub> O in the intervention group and $+ 6.6$ , CI -3.4 to 16.5 cmH <sub>2</sub> O in the control group, $p = 0.009$ ). No significant improvements were found for voluntary cough spirometry and FVC. Group differences and change scores were not reported.

### Risk of Bias assessment

Auteur	Study design	RoB tool	Score
Cheah 2009	RCT	Cochrane Risk of Bias Tool	LOW
Pinto 2012	RCT	Cochrane Risk of Bias Tool	HIGH

Plowman 2016	Cohort	ROBINS-1	HIGH
Plowman 2019	RCT	Cochrane Risk of Bias Tool	HIGH

## Inleiding

Ademhalingsspieren zijn dwarsgestreepte spieren. Bij gezonde mensen kunnen de ademhalingsspieren, net als de spieren van de ledematen, worden getraind, waarbij dezelfde regels voor trainingsleer gelden. De belangrijkste ademspier is het diafragma. Het diafragma is de enige ademhalingsspier die van vitaal belang is. Deze spier is zowel overdag als tijdens de slaap actief bij iedere ademteug en draagt voor 70% bij aan de totale inspiratoire kracht. In tegenstelling tot de inspiratie is de expiratie in rust een passief proces. Om krachtig te kunnen hoesten is echter zowel inspiratoire als expiratoire kracht nodig. Tijdens het geforceerd inademen wordt de borstwand uitgerekt en de luchtdruk in de longen opgebouwd. Deze hoge luchtdruk, die wordt bepaald door de inspiratoire kracht, is essentieel voor een krachtige hoest. De expiratoire spieren zorgen er hierna voor dat de lucht krachtig kan worden uitgestoten. Het is niet bekend of ademspiertraining de inspanningstolerantie bij ALS kan vergroten. Ademspiertraining kan worden onderverdeeld in inspiratoire (IMT) en expiratoire ademspiertraining (EMT).

## Conclusie

### Aanwijzingen uit gecontroleerde studies

Er is laag niveau bewijs dat IMT geen effect heeft op de achteruitgang van inspiratoire spierkracht bij mensen met ALS<sup>39,40</sup>. De kwaliteit van de evidence is laag door beperkingen in de studieopzet en inconsistente bevindingen van geïncludeerde studies. Daarnaast is vergelijking tussen de studies moeilijk vanwege verschillen in trainingsintensiteit en trainingsduur en inclusiecriteria, waardoor een gepooled effect niet berekend kon worden. Door zeer ernstige beperkingen in studieopzet, is er enkel zeer laag niveau bewijs voor een positief effect van EMT op de expiratoire spierkracht (MEP)<sup>41,42</sup>. De klinische relevantie van het effect van EMT is bovendien discutabel, omdat er geen effect is gevonden op klinische parameters van het hoesten. Zowel IMT als EMT is veilig toe te passen bij ALS.

### **Overige overwegingen**

- 'Diafragma pacing' veroorzaakt contracties van het diafragma door stimulatie van de nervus phrenicus, of door elektrodenplaatsing direct op het diafragma. Net als bij IMT is bij diafragma pacing is ook het trainen van het diafragma het uitgangspunt. Uit twee verschillende, grote RCT's kwam naar voren dat overleving korter was in de groep die diafragma pacing ontving dan in de controle groep<sup>43,44</sup>. Het zeer intensief trainen van het diafragma door middel van elektrostimulatie geeft bij ALS dus nadelige gevolgen.
- De werkgroep is van mening dat ondanks het ontbreken van wetenschappelijk bewijs, en op basis van ervaringen van fysiotherapeuten werkzaam in de ALS-zorg, IMT in individuele gevallen positieve effecten kan hebben op aspecten van respiratoire functie. Het gaat hierbij om een beperkte groep patiënten met geen tot milde diafragmazwakte (VC in lig >80%, volgens GLI normwaarden), met voldoende belastbaarheid en die gemotiveerd zijn om IMT uit te voeren. IMT kan in deze subgroep leiden tot een verbetering van respiratoire motoriek en ademspierkracht. De trainingsintensiteit dient individueel te worden vastgesteld, maar ligt doorgaans tussen de 20% en 40% van de MIP. Het aantal herhalingen ligt doorgaans tussen de 10 en 30 per keer, 1 tot 2 maal daags, 5 dagen in de week. De werkgroep raadt aan om na zes weken de meerwaarde van IMT voor de patiënt te evalueren op basis van de ervaringen en wensen van de patiënt en gemeten veranderingen in respiratoire functie (MIP).
- Op basis van klinische ervaring van fysiotherapeuten gespecialiseerd in ALS, zijn er aanwijzingen dat patiënten die door een verminderde coördinatie (al dan niet in aanwezigheid van spierzwakte) in de bulbair regio moeite hebben met het bewust verdiepen van de ademhaling of krachtig hoesten mogelijk baat kunnen hebben bij IMT zonder, of met een lage (<20% MIP/SNIP) weerstand. Het doel van de training is om met behulp van het IMT-apparaat zo diep mogelijk te inspireren en zo diep mogelijk te expireren. Er zijn aanwijzingen dat deze training kan bijdragen aan verbetering van de coördinatie, waardoor de aanwezige spierkracht in de bulbair regio effectiever kan worden ingezet. Voorwaarden voor initiatie van deze training in deze subgroep zijn voldoende motivatie en belastbaarheid. Ook bij deze patiëntengroep wordt aangeraden de meerwaarde van IMT voor de patiënt te evalueren op basis van de ervaringen en wensen van de patiënt en gemeten veranderingen in respiratoire functie (MIP).

## Aanbevelingen

- Standaard toepassen van IMT en EMT wordt afgeraden.
- Overweeg bij gemotiveerde en voldoende belastbare patiënten die geen aantoonbare of milde diafragmazwakte hebben (VC in lig >80%) IMT toe te passen (20-40% van de MIP) met als doel om de inspiratoire kracht te verbeteren. Bij voorkeur vindt er na 6 weken IMT een evaluatie plaats, waarbij de voorkeur van de patiënt en de behaalde effecten op respiratoire functie worden meegenomen, om te bepalen of de training wordt voortgezet.
- Het wordt afgeraden om ademspiertraining met hoge belasting (>20% MIP) te initiëren bij patiënten waarbij er reeds sprake is van respiratoire achteruitgang.

## Referenties

39. Cheah BC, Boland RA, Brodaty NE, et al. INSPIRATIONAL--INSPIRATORY muscle training in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases 2009;10:384-392.
40. Pinto S, Swash M, De Carvalho M. Respiratory exercise in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2012;13:33-43.
41. Plowman EK, Watts SA, Tabor L, et al. Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle & nerve 2016;54:48-53.
42. Plowman EK, Tabor-Gray L, Rosado KM, et al. Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis: Results of a randomized, sham-controlled trial. Muscle & nerve 2019;59:40-46.
43. Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Tanguy ML, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. Lancet Neurol 2016;15:1217-1227.
44. McDermott CJ, Bradburn MJ, Maguire C, et al. DiPALS: Diaphragm Pacing in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis - a randomised controlled trial. Health Technol Assess 2016;20:1-186.

## Vraag 5 Welke interventies kunnen worden ingezet voor het optimaliseren van spierkracht en conditie?

### Samenvatting literatuur op conclusie niveau

Author	Sample (E/C)	Study aim	Results and authors' conclusion
Drory (2001) <sup>45</sup>	25 (14/11)	To evaluate the benefits of a 15 min, twice-daily exercise program in people with early and middle stage ALS.	Due to a high drop-out rate during the follow-up, in the treatment group 10 patients were evaluated at 3 months and 8 patients at 6 months. For manual muscle strength there was a trend towards a lesser degree of worsening in patients on the exercise program at 6 months, but it did not reach statistical significance. At 3 months patients in the exercise group developed significantly ( $p = 0,005$ ) less spasticity (measured by the Ashworth spasticity scale) as opposed to the control group.
Dal Bello-Haas (2007) <sup>46</sup>	27 (13/14)	To compare a thrice weekly resistance exercise program to daily stretching exercises in people with early stage ALS.	Differences between groups were found both at 3 months for the combined upper extremity and lower extremity ALSFRS score ( $t = -2.05$ , $df = 23$ , $p = 0.05$ ) and 6 months ( $t = -3.03$ , $df = 16$ , $p = 0.01$ ). The SF-36 physical functioning subscale score differed at 6 months between groups ( $t = 2.58$ , $df = 16$ , $p = 0.02$ ). At month 6, the MVIC lower extremity megascore declined significantly less in the resistance exercise group ( $t = -2.32$ , $df = 16$ , $p = 0.03$ ). It was observed clinically, that moderate resistance exercise programs implemented early, could reduce disuse atrophy.
Lunetta (2016) <sup>47</sup>	60 (30/30)	To evaluate the effects of strictly monitored exercise program (3 different programs) compared to usual care.	Usual care (UC) consisted passive exercises and stretching. The strictly monitored exercise programs (SMEP) consisted of muscle strength training, combined with aerobic exercise (1A), only muscle strength training (1B) and only passive exercises (1C) during 6 months. In all groups exercise was limited by Borg (7/10) and heart rate (75% of the predicted maximal heart rate). Post-interventions scores on the ALSFRS-R of patients treated with the SMEP program were significantly lower than those of the UC group at T180 ( $32.8 \pm 6.5$ vs $28.7 \pm 7.5$ ; $p=0.03$ ) and T360 ( $27.5 \pm 7.6$ vs $23.3 \pm 7.6$ ; $p= 0.03$ ). Subgroup analysis showed significant differences in post-intervention scores between subjects who received 1A versus those in usual care: T180 ( $33.9 \pm 9.6$ vs $28.7 \pm 7.5$ ; $p= 0.03$ ) and T360 ( $30.5 \pm 9.5$ vs $23.3 \pm 7.6$ ; $p=0.00345$ ). No differences were found in the ALSFRS-R total score of patients of the other two exercise subgroups (1B and 1C) compared with those of the usual care subjects. There was no effect of exercise on survival and decline of respiratory function (mean FVC %).
van Groenestijn (2019) <sup>48</sup>	57 (27/30)	To assess the effectiveness of aerobic exercise training (AET),	No evidence for a beneficial effect of AET in addition to UC on quality of life, or impairments was found compared to UC only, during the follow-up period of 6 months. AET was too burdensome for ambulatory ALS patients. AET was only feasible in a subgroup of ALS patients, characterised by a significantly slower disease progression and significantly higher predicted survival. Only a subgroup of patients was able to



		compared to usual care (UC) alone.	complete the AET protocol with >75% of the training sessions (11 patients of 18 that started). In this group of slow-progressors, AET may preserve disease-specific HRQoL and FVC. No serious adverse effects were reported.
--	--	------------------------------------	--

**Risk of Bias assessment**

Author	Design	RoB tool*	Score
Drory (2001)	RCT	Cochrane Risk of Bias Tool	HIGH
Dal Bello-Haas (2007)	RCT	Cochrane Risk of Bias Tool	HIGH
Lunetta (2016)	RCT	Cochrane Risk of Bias Tool	HIGH
van Groenestijn (2019)	RCT	Cochrane Risk of Bias Tool	HIGH

**Grade Tabellen en forest plots**

Zie bijlage 2

## Inleiding

Het wel of niet toepassen van kracht- en/of conditietraining bij ALS/PSMA/PLS is een dilemma. Mensen met ALS/PSMA/PLS kunnen door spierzwakte eerder vermoeid raken en daardoor minder actief zijn. Dis-/non-use (inactiviteit en onvoldoende gebruik van aanwezige functie) leidt tot deconditionering, spierzwakte, verhoogde spierspanning en risico op contracturen. Training kan helpen de kracht en het uithoudingsvermogen van de spieren die nog niet zijn aangedaan, en de cardiopulmonale conditie, te behouden of zelfs te verbeteren.

Echter, in dierproeven is aangetoond dat hoog-intensieve training van aan denervatie onderhevige spieren leidt tot extra schade<sup>49</sup>. Daarnaast gaan tijdens denervatie overlevende motor units sneller vuren, waardoor zij sneller vermoeibaar zijn<sup>50, 51</sup>.

## Conclusie

### Aanwijzingen uit gecontroleerde studies

Er werden vier studies geïncludeerd die het effect van een combinatie van krachttraining, conditietraining en rekoefeningen<sup>46</sup>, een combinatie van aerobe conditietraining en krachttraining<sup>47</sup>, spierkrachttraining alleen<sup>45, 47</sup> en een programma bestaande uit passief doorbewegen<sup>47</sup> hebben onderzocht.

Een meta-analyse laat een positief effect zien op de totaalscore van de ALSFRS-R, de longfunctie (VC in zit) en fysieke gezondheidstoestand op de SF-36 (forest plots 1-3). Dit resultaat moet echter kritisch worden geïnterpreteerd vanwege hoog risico of bias/risico op vertekening van de resultaten door selectieve uitval in de exercise (interventie)groep in drie van de vier de geïncludeerde studies. Daarnaast is bij drie van de vier studies de helling van de ALSFRS(-R) niet bepaald, waardoor voor deze studies geen inzicht kan worden verkregen in het fenotype en de snelheid van de ziekteprogressie van de geïncludeerde patiënten. Hoewel de resultaten van de meta-analyse voor de overige aan fysieke fitheid en functiegerelateerde uitkomstmaten (vermoeidheid en spierkracht) in het voordeel van de exercise groep waren, waren de gepoolde effecten van kracht- en/of conditietraining niet significant (forest plots 4-6).

### **Overige overwegingen**

- De werkgroep is van mening dat, als er sprake is van dis-/non-use, matig intensieve kracht- en/of (aerobe) conditietraining van toegevoegde waarde is voor het behoud van spierkracht, bewegingsbereik en cardiopulmonale conditie.
- PLS onderscheidt zich pathofysiologisch van ALS en PSMA doordat bij PLS uitsluitend de centrale motorische zenuwcellen beschadigd raken. Daardoor kenmerkt PLS zich door langzaam progressieve spastische parese, hetgeen verlies van bewegingssturing en verminderde beweeglijkheid veroorzaakt. Ondanks heterogeniteit tussen patiënten, is het krachtverlies bij PLS minder snel progressief dan bij ALS en PSMA, waardoor het risico op dis-/non-use bij PLS gemiddeld groter is. Voor het behoud van spierkracht, bewegingsbereik en cardiopulmonale conditie lijkt matig intensieve kracht- en/of (aerobe) conditietraining bij mensen met PLS zinvol en veilig<sup>52</sup>.
- De werkgroep is van mening dat matig intensieve kracht- en/of (aerobe) conditietraining bij ALS/PSMA/PLS met name wordt toegepast om fysieke fitheid en functie in stand te houden, of om achteruitgang te vertragen. Dit zijn echter intensieve oefenvormen en om die reden met name geschikt voor langzaam progressieve patiënten met een aan fysieke fitheid gerelateerde hulpvraag. De werkgroep is van mening dat voor het betrouwbaar voorspellen van de snelheid van de ziekteprogressie, gebruik van het ENCALS survival prediction model kan worden overwogen.
- De werkgroep is van mening dat bij voortschrijdend ziektebeloop met een overeenkomstige afname van fysieke fitheid en functie, er ook een geleidelijke transitie plaatsvindt van intensieve oefenvormen naar laag intensieve en passieve oefenvormen. Deze oefenvormen zijn meer gericht op comfort en hebben als doel spasticiteit, pijn en contractuurvorming te verminderen.

- De werkgroep is van mening dat voor mensen met ALS en PSMA, waarvoor activiteiten van het dagelijks leven reeds voldoende training stimulus geven, of waarbij activiteiten onwenselijke vermoeidheid veroorzaken, geen indicatie is voor training. Gedenerveerde spieren functioneren in die situatie reeds op of richting hun maximale belastbaarheid. Het toevoegen van een extra trainingsprikkel kan in dat geval leiden tot ongewenste effecten, zoals stijfheid, vermoeidheid en zwakte door overbelasting.

\* De fysiotherapeutische behandeling van spasticiteit, pijn en contractuurpreventie wordt besproken in vraag 7.

### Aanbevelingen

- Bij mensen met ALS of PSMA wordt kracht- en (aerobe) conditietraining afgeraden indien activiteiten van het dagelijks leven reeds voldoende training stimulus geven of onwenselijke vermoeidheid veroorzaken.
- Overweeg een matig intensieve krachttraining en/of (aeroob) beweegprogramma bij mensen met ALS of PSMA met een langzaam tot gemiddeld ziektebeloop, waarbij disuse (onnodige inactiviteit) leidt tot spierzwakte en deconditionering, bovenop de spierzwakte die de ziekte reeds veroorzaakt. Indien haalbaar verdient activering door middel van functionele- en ADL-activiteiten de voorkeur boven kracht- en/of conditietraining met fitnessapparatuur.
- Start bij mensen met PLS met matig intensieve kracht- en/of aerobe conditietraining indien er duidelijk sprake is van inactiviteit/disuse. Indien er geen sprake is van inactiviteit/disuse, zijn matig intensieve kracht- en/of aerobe conditietraining overigens niet schadelijk.
- Stem de frequentie, de intensiteit, de tijdsduur en het type training (FITT factoren) af op individuele voorkeuren en belastbaarheid en stel bij ziekteprogressie tijdig bij.
- Zie [werkkaart 3](#) voor behandelmogelijkheden bij problemen met het houdings- en bewegingsapparaat.

### Referenties

45. Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, Mosek A, Korczyn AD. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2001;191:133-137.
46. Bello-Haas VD, Florence JM, Kloos AD, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS. *Neurology* 2007;68:2003-2007.
47. Lunetta C, Lizio A, Sansone VA, et al. Strictly monitored exercise programs reduce motor deterioration in ALS: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Neurol* 2016;263:52-60.
49. Mahoney DJ, Rodriguez C, Devries M, Yasuda N, Tarnopolsky MA. Effects of high-intensity endurance exercise training in the G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve* 2004;29:656-662.
50. Sharma KR, Kent-Braun JA, Majumdar S, et al. Physiology of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1995;45:733-740.
51. Vucic S, Krishnan AV, Kiernan MC. Fatigue and activity dependent changes in axonal excitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1202-1208.
52. Fysiotherapie bij hereditaire spastische paraparese (HSP) en primaire laterale sclerose (PLS): Spierziekten Nederland, 2017.

## Vraag 6 Welke fysiotherapeutische compensatoire strategieën kunnen worden ingezet voor het behoud van loopvaardigheid en transfers bij fysieke achteruitgang?

### Inleiding

Door toenemende (slappe/spastische) parese ten gevolge van ALS/PSMA/PLS ontstaan er – onvermijdelijk – ook problemen in functionele mobiliteit zoals lopen en transfers. Vanwege de progressieve aard van de ziekte is het in veel gevallen niet haalbaar om de gevolgen van deze fysieke achteruitgang te verbeteren. Echter is het met de inzet van compensatoire loophulpmiddelen (zoals een rollator), transferhulpmiddelen (zoals een actieve lift) en orthesen (zoals een enkel-voet orthese of een rompkorset) veelal mogelijk om functionele mobiliteit te optimaliseren.

### Conclusie

Er werden geen gecontroleerde studies geïdentificeerd waarin het effect van loop- en transferhulpmiddelen of orthesen op het behoud van functionele mobiliteit bij mensen met ALS/PSMA/PLS is onderzocht.

### Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat frequente monitoring van huidige en toekomstige behoeften ten aanzien van de functionele mobiliteit van groot belang is om goed te anticiperen op veranderingen in functionele mobiliteit en behoefte aan loophulpmiddelen, transferhulpmiddelen en orthesen.

Gezien de progressie van de ziekte heeft de fysiotherapeut een signalerende rol naar de ergotherapeut voor het beoordelen van- en anticiperen op verminderde functionele mobiliteit. Ook kan een ergotherapeut worden betrokken bij het indiceren van hulpmiddelen zoals rolstoelen en voor voorzieningen in en om huis. Door goed te anticiperen op veranderingen ten gevolge van het ziektebeloop kunnen hulpmiddelen tijdig worden ingezet en kan het voordeel hiervan worden gemaximaliseerd.

Bij instructie voor het gebruik van loop- en transferhulpmiddelen is het van belang om niet alleen de patiënt te instrueren, maar ook familie en mantelzorgers.

Orthesen worden geïndiceerd in overleg met de revalidatiearts. Belangrijke overwegingen voor indicatie zijn de snelheid van ziekteprogressie, het valrisico, de ernst van de klachten – zoals spierzwakte –, de te verwachten functionele winst, en het draagcomfort voor de patiënt.

Naast hulpmiddelen kunnen onder fysiotherapeutische compensatoire strategieën ook bewegingsstrategieën worden verstaan. Deze bewegingsstrategieën kunnen bijdragen aan het efficiënt inzetten van aanwezige functie, bijvoorbeeld tijdens het opstaan uit een stoel, of het veiliger maken van de activiteit, bijvoorbeeld tijdens het lopen over een oneffen ondergrond. Hierbij kan ook worden gedacht aan hulp door derden.

### *Evaluatie van functionele mobiliteit*

De validiteit van de 6 minuten looptest (6MWT) voor het objectiveren van loopvaardigheid<sup>53</sup>, en de timed-up and go test (TUG) voor het voorspellen van valgevaar<sup>54</sup> zijn bij ALS onderzocht. Deze twee testen zijn daardoor geschikt als uitkomstmaten voor wetenschappelijk onderzoek. Voor een klinische toepassing is de meerwaarde van deze testen echter niet bekend. Er is namelijk voor de 6MWT geen onderzoek gedaan naar ALS-specifieke afkappunten. Daarnaast is zowel voor de 6MWT als de TUG niet bekend of deze testen ook gevoelig zijn om het effect van fysiotherapeutische interventies aan te tonen.

Afkappunten en de sensitiviteit van andere veelgebruikte testen, zoals de 10 meter looptest en de Berg Balance Scale, zijn alleen onderzocht voor andere neurologische aandoeningen<sup>55, 56</sup>. Hierdoor is ook de meerwaarde van deze testen voor de toepassing in de ALS zorg niet bekend.

## Aanbevelingen

- Compensatoire loophulpmiddelen, transferhulpmiddelen en orthesen kunnen zinvol zijn om functionele mobiliteit ondersteunen.
- Betrek een ergotherapeut bij het anticiperen op behoeftes t.a.v. de functionele mobiliteit, met name voor het indiceren en aanvragen van een rolstoel of voorzieningen in en om huis. Zie uitgangsvraag 10 van de richtlijn ergotherapie bij ALS voor meer informatie over de inzet van hulpmiddelen en voorzieningen bij handelings- en participatie problemen.
- Orthesen worden geïndiceerd in overleg met de revalidatiearts.
- Het verdient de aanbeveling om, naast de patiënt, ook familieleden en mantelzorgers te betrekken bij het inventariseren van behoeften aan compensatoire loop- en transfer hulpmiddelen.
- Het verdient de aanbeveling om familieleden en mantelzorgers te betrekken bij de uitleg voor optimaal gebruik van deze hulpmiddelen.
- Ook het aanleren/instrueren van bewegingsstrategieën ten behoeve van efficiëntie en veiligheid kan zinvol zijn voor het behoud van functionele mobiliteit.
- Zie [werkkartaart 3](#) voor behandelmogelijkheden bij problemen met het houdings- en bewegingsapparaat.

## Referenties

53. Sanjak M, Langford V, Holsten S, et al. Six-Minute Walk Test as a Measure of Walking Capacity in Ambulatory Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 2017;98:2301-2307.
54. Montes J, Cheng B, Diamond B, Doorish C, Mitsumoto H, Gordon PH. The Timed Up and Go test: predicting falls in ALS. Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases 2007;8:292-295.
55. Park SH, Lee YS. The Diagnostic Accuracy of the Berg Balance Scale in Predicting Falls. West J Nurs Res 2017;39:1502-1525.
56. Tyson S, Connell L. The psychometric properties and clinical utility of measures of walking and mobility in neurological conditions: a systematic review. Clin Rehabil 2009;23:1018-1033.

**Vraag 7 Welke fysiotherapeutische interventies kunnen worden ingezet voor de behandeling van spasticiteit, contractuurpreventie en musculoskeletale pijn?**

**Samenvatting) literatuur op conclusie niveau**

Author, year	Sample (E/C)	Study aim	Results and authors' conclusion
Drory, (2001) <sup>45</sup>	25 (14/11)	To evaluate the benefits of a 15 min, twice-daily exercise program in people with early and middle stage ALS.	At 3 months patients in the exercise group had significantly lower spasticity scores (measured by the Ashworth spasticity scale) compared to the control group. Mean Ashworth scores in the control group and intervention group were 0.75 and 0.2 resp. (difference -0.55 CI -0.96 to -0.14, p=0,005). At 6 months there was no significant difference in spasticity between the groups (difference and p-value not reported). Exercise had no effect on pain. The mean pain scores (VAS) in the control group and intervention group were 2.21 and 1.09 resp. (difference -1.12 in favour of intervention (CI -4.66 to +2.42, p-value not reported).

**Risk of Bias assessment**

Author	Design	RoB tool*	Score
Drory (2001)	RCT	Cochrane Risk of Bias Tool	HIGH

## Inleiding

Spasticiteit is het gevolg van schade in de centrale motorische zenuwcellen (motorische cortex, met uitlopers in de hersenstam en het ruggenmerg) en ontwikkelt zich om die reden bij vrijwel alle patiënten met PLS en bij een deel van de patiënten met ALS. Bij PSMA raken niet de centrale, maar de perifere motorische zenuwcellen (hersensham en ruggenmerg, met uitlopers naar dwarsgestreepte spieren) beschadigd. Deze schade veroorzaakt geen spasticiteit, maar zuiver progressieve spierzwakte. Bij ALS raken zowel de centrale als de perifere motorische zenuwcellen beschadigd. Zowel spasticiteit (PLS, ALS) als langdurige immobiliteit door spierzwakte (PSMA, ALS) kunnen contracturen veroorzaken.

In de loop van de tijd kunnen ALS-, PSMA- en PLS-patiënten secundaire musculoskeletale pijnklachten en ongemak ontwikkelen als gevolg van slechte mobiliteit, suboptimale transfertechnieken, spasticiteit, verlies van Range of Motion (ROM), contracturen en moeite met positionering/verplaatsing in bed of in de rolstoel.

## Conclusie

### Aanwijzingen uit gecontroleerde studies

1 studie heeft het effect van oefentherapie op spasticiteit en pijn onderzocht <sup>45</sup>. Deze studie vond een kortdurend positief effect van matig intensieve oefentherapie op spasticiteit, maar vond geen effect op pijn. Er zijn geen gecontroleerde studies gevonden die het effect van rekoefeningen op spasticiteit of contractuurpreventie bij ALS/PSMA/PLS hebben onderzocht.

### **Overige overwegingen**

Er zijn aanwijzingen uit studies bij patiënten met andere neurologische aandoeningen (CVA, dwarslaesie, CP, TBI, CMT en DMD) dat rekken en doorbewegen geen klinisch relevante effecten heeft op gewrichtsmobiliteit, pijn, spasticiteit, beperkingen in activiteiten en participatie en kwaliteit van leven <sup>57</sup>. Ondanks dat er geen wetenschappelijk bewijs is voor het effect van deze laag intensieve en passieve oefenvormen, zijn er ervaringen op basis van expertise die aangeven dat rekoefeningen en/of doorbewegen pijnklachten kunnen verlichten en in sommige gevallen kunnen leiden tot een grotere ROM en preventie van contracturen <sup>58-60</sup>. De werkgroep is van mening dat deze passieve en/of geleid actieve oefenvormen alleen van meerwaarde kunnen zijn bij laag belastbare patiënten met onvoldoende fysieke functie om bewegingen in het (betreffende) gewricht zelf uit te voeren. Ook kunnen in sommige gevallen hulpmiddelen als een schouder sling, een halskraag of een handspalk bijdragen aan het verminderen van pijn en ter preventie van contracturen. Basismaatregelen om spasmen te verminderen zijn: samen met de patiënt uitzoeken wat een goede houding is, regelmatig bewegen, warmte, voldoende drinken, vermijden van pijn en ongemak <sup>52</sup>.

### **Aanbevelingen**

- Overweeg bij patiënten met pijnklachten of (dreigende) contracturen ten gevolge van spierzwakte en/of spasticiteit waarbij actieve oefenvormen niet (meer) mogelijk zijn om geleid actief of passief door te bewegen en/of rekoefeningen te geven ter verlichting van pijnklachten, ter preventie van contracturen en voor het vergroten van de ROM.
- Bij pijn en drukplekken wordt aangeraden om eventueel in overleg met de ergotherapeut aandacht te besteden aan positionering, en ondersteuning van lichaamshouding tijdens zitten en liggen, het gebruik van slings en orthesen, en het tijdig wisselen van houding.
- Zie [werkkaart 3](#) voor behandel mogelijkheden bij problemen met het houdings- en bewegingsapparaat.

### **Referenties**

45. Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, Mosek A, Korczyn AD. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2001;191:133-137.
52. Fysiotherapie bij hereditaire spastische paraparese (HSP) en primaire laterale sclerose (PLS): Spierziekten Nederland, 2017.
57. Katalinic OM, Harvey LA, Herbert RD. Effectiveness of stretch for the treatment and prevention of contractures in people with neurological conditions: a systematic review. *Phys Ther* 2011;91:11-24.

58. Chio A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2017;16:144-157.
59. Majmudar S, Wu J, Paganoni S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters. *Muscle & nerve* 2014;50:4-13.
60. Dal Bello-Haas V, Florence JM. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;5:CD005229.



## Autorisatie

### Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld: 01 september 2019

Laatst geautoriseerd: 01 september 2019

Het ALS-centrum Nederland is regiehouder van deze richtlijn en verantwoordelijke voor de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn (uiterlijk september 2024).

### Geautoriseerd door

- Spierziekten Nederland ([www.spierziekten.nl](http://www.spierziekten.nl))
- ALS Patients Connected ([www.alspatientsconnected.com](http://www.alspatientsconnected.com))
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie ([www.kngf.nl](http://www.kngf.nl))

## Doel en doelgroep van de richtlijn

### Doel van de richtlijn

Doel van de richtlijn is de uniformiteit en de kwaliteit van de begeleiding en de behandeling van patiënten met ALS, PSMA en PLS te verbeteren door het bieden van concrete praktische aanbevelingen. Deze aanbevelingen op ervaren knelpunten in de zorg zijn gebaseerd op een zorgvuldige weging van de laatste wetenschappelijke inzichten, consensus van deskundigen en patiëntenvoorkeuren. De richtlijn ondersteunt fysiotherapeuten en zorgprofessionals uit aanpalende disciplines in hun klinische besluitvorming en biedt transparantie naar patiënten en derden.

### Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor fysiotherapeuten en zorgprofessionals uit aanpalende disciplines die betrokken zijn bij de zorg rond mensen met ALS, PSMA en PLS. De werkgroep constateert dat er tussen fysiotherapeuten grote verschillen zijn in competenties op dit gebied. Het belang van de patiënt vereist dat fysiotherapeuten zelf verantwoord omgaan met de grenzen van de eigen competenties en waar nodig initiatief nemen tot intercollegiaal overleg of doorverwijzing. Een en ander conform de attitude die behoort bij een professional.

## Samenstelling werkgroep en andere betrokkenen

### Kerngroep

- Dr. Anita Beelen, Senioronderzoeker, Amsterdam UMC locatie AMC en UMCU (projectleider)
- Drs. Jaap Bakers, Fysiotherapeut en onderzoeker, afdeling Revalidatie UMCU (uitvoerder)
- Prof. dr. Leonard van den Berg, neuroloog, UMC Utrecht (voorzitter)
- Prof. dr. Marianne de Visser, neuroloog, Amsterdam UMC locatie AMC
- Drs. Esther Kruitwagen, revalidatiearts, UMCU
- Drs. Hepke Grupstra, revalidatiearts, Amsterdam UMC locatie AMC
- Dr. Annerieke van Groenestijn, revalidatiearts, Amsterdam UMC locatie AMC
- Dr. Huub Creemers, ergotherapeut en onderzoeker, afdeling Revalidatie Amsterdam UMC locatie AMC
- Drs. Sandra Offeringa, logopedist en spraak-/taalpatholoog, Amsterdam UMC locatie AMC

### Betrokken experts en verenigingen

- Prof dr. P.J. Wijkstra, longarts, UMC Groningen
- Dr. J. Raaphorst, neuroloog Amsterdam UMC locatie AMC
- Dr. P. Zanen, longfysioloog, UMC Utrecht
- Dr. J.T. Groothuis, revalidatie arts, Radboud UMC, Nijmegen
- Drs. J. ten Broek-Pastoor, Physician Assistant neurorevalidatie, Radboud UMC, Nijmegen
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie ([www.kngf.nl](http://www.kngf.nl))
- Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Fysiotherapie ([www.nvzf.kngf.nl](http://www.nvzf.kngf.nl))
- Nederlandse Vereniging van Revalidatie Fysiotherapeuten ([www.nvrf.kngf.nl](http://www.nvrf.kngf.nl))

### Patiënten(vertegenwoordigers)

- Jan Kramer†, erelid ALS Patients Connected
- Ruud Kolijn, bestuurslid ALS Patients Connected
- Connie van der Meijden, secretaris ALS Patients Connected, Lid Diagnose Werkgroep ALS, Spierziekten Nederland
- Dr. Anja Horemans, hoofd kwaliteit van zorg Spierziekten Nederland

### Klankbordgroep

- Michiel Bieber, fysiotherapeut, Basalt Den Haag
- Floor de Ruyter-ten Doeschate, fysiotherapeut, Revalidatiecentrum 't Roessingh

- Drs. Veerle van Dongen, fysiotherapeut en onderzoeker, Radboud UMC

#### **Met ondersteuning van**

- Drs. Joost Daams, clinical librarian, Amsterdam UMC- locatie AMC)
- Drs. Femke Driehuis, projectleider externe richtlijnen, KNGF
- Drs. Charlotte van Esch, medewerker kwaliteit van zorg, Spierziekten Nederland
- Drs. Tiane Tilanus, onderzoeker, Radboud UMC

#### **Inbreng patiënten perspectief**

Er werd aandacht besteed aan het patiënten perspectief door, bij de start van de herziening van de richtlijn, knelpunten die door patiënten en mantelzorgers in de zorg werden ervaren te inventariseren en de bevindingen hieruit mee te nemen bij het opstellen van de uitgangsvragen. Daarnaast zijn de conceptrichtlijnen voorgelegd aan afgevaardigden van patiëntenverenigingen ALS Patients Connected en Spierziekten Nederland. Het commentaar werd verwerkt in de definitieve richtlijn.

#### **Implementatie**

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Voorgestelde activiteiten voor de daadwerkelijke implementatie van de richtlijn staan beschreven in bijlage 4.

#### **Werkwijze**

##### **AGREE**

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is.

##### **Knelpuntenanalyse**

Tijdens de voorbereidende fase is een knelpuntenanalyse uitgevoerd om te inventariseren welke knelpunten er in de zorg voor patiënten met ALS worden ervaren. Om knelpunten van zorgverleners te inventariseren, is een online enquête uitgezet onder fysiotherapeuten en revalidatieartsen van de 34 ALS Behandelteams van het ALS Zorgnetwerk. In de enquête werd gevraagd naar zowel inhoudelijke knelpunten als naar ervaren knelpunten in de organisatie van zorg, informatieoverdracht en implementatie.

Daarnaast is een online enquête onder patiënten en mantelzorgers uitgezet. In de enquête werden ervaringen met de zorg in het algemeen en met fysiotherapie uitgevraagd. Patiënten zijn hiervoor via de patiëntenverenigingen Spierziekten Nederland en ALS Patients Connected benaderd. De resultaten van de knelpuntenanalyse zijn opgenomen in bijlage 5.

### **Uitgangsvragen**

De aanbevelingen uit de eerdere richtlijn zijn door de uitvoerders beoordeeld op noodzaak tot revisie en met de uitkomsten van de knelpuntenanalyse, zijn hieruit nieuwe concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de kerngroep besproken, waarna de definitieve uitgangsvragen zijn vastgesteld.

### **Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur**

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande binnenlandse en buitenlandse richtlijnen voor ALS. Vervolgens werden voor (combinaties van) uitgangsvragen reviewprotocollen opgesteld en zijn per reviewprotocol zoekstrategieën opgesteld voor het identificeren van relevante gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases Medline en Embase. De reviewprotocollen en gebruikte zoekstrategieën zijn beschreven in bijlage 3. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. De uitvoerder en projectleider selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde inclusiecriteria beschreven in de reviewprotocollen. Voor uitgangsvragen waarvoor literatuur geïncludeerd kon worden, werden evidence tabellen opgesteld.

### **Kwaliteitsbeoordeling individuele studies**

De methodologische kwaliteit van individuele studies is systematisch beoordeeld op basis van internationaal gehanteerde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Voor vragen binnen het domein 'therapie' is gebruik gemaakt van de Cochrane Risk of Bias tool (Hoofdstuk 8.5 van het Cochrane Handbook) voor studies met een gerandomiseerde opzet en de ROBINS-I tool voor niet-gerandomiseerde studies. Voor studies binnen het domein diagnostiek (cross-sectionele en cohort studies) is de Nederlandstalige kwaliteitchecklist gebruikt die aanbevolen wordt door Cochrane Netherlands. Deze beoordelingen zijn vastgelegd in risk of bias tabellen. De kwaliteit van studies waarin meetinstrumenten zijn onderzocht, werd beoordeeld op basis van de verschillende aspecten van betrouwbaarheid en validiteit. Hiervoor werden de COSMIN-criteria aangehouden.

### Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij twee of meer interventiestudies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5. Resultaten uit de meta-analyse zijn grafisch weergegeven in forest plots en als gepoolde effectgroottes met betrouwbaarheidsintervallen.

### Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Voor interventievragen werd de kracht van het wetenschappelijke bewijs bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, matig, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie.

#### GRADE definitie

GRADE	Definitie
Hoog	Er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw, grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Matig	Er is matige zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw, grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	Er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw, grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	Er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; de literatuurconclusie is zeer onzeker.

### **Formuleren van de conclusies**

Voor elke uitgangsvraag waarvoor artikelen konden worden geselecteerd, werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in één of meerdere literatuurconclusies. Bij uitgangsvragen over interventies werd het niveau van bewijs volgens GRADE beschreven.

### **Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)**

Om te komen tot een aanbeveling zijn, naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs, ook andere aspecten belangrijk en meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

### **Formuleren van aanbevelingen**

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen. De kracht van het wetenschappelijk bewijs, en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

### **Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)**

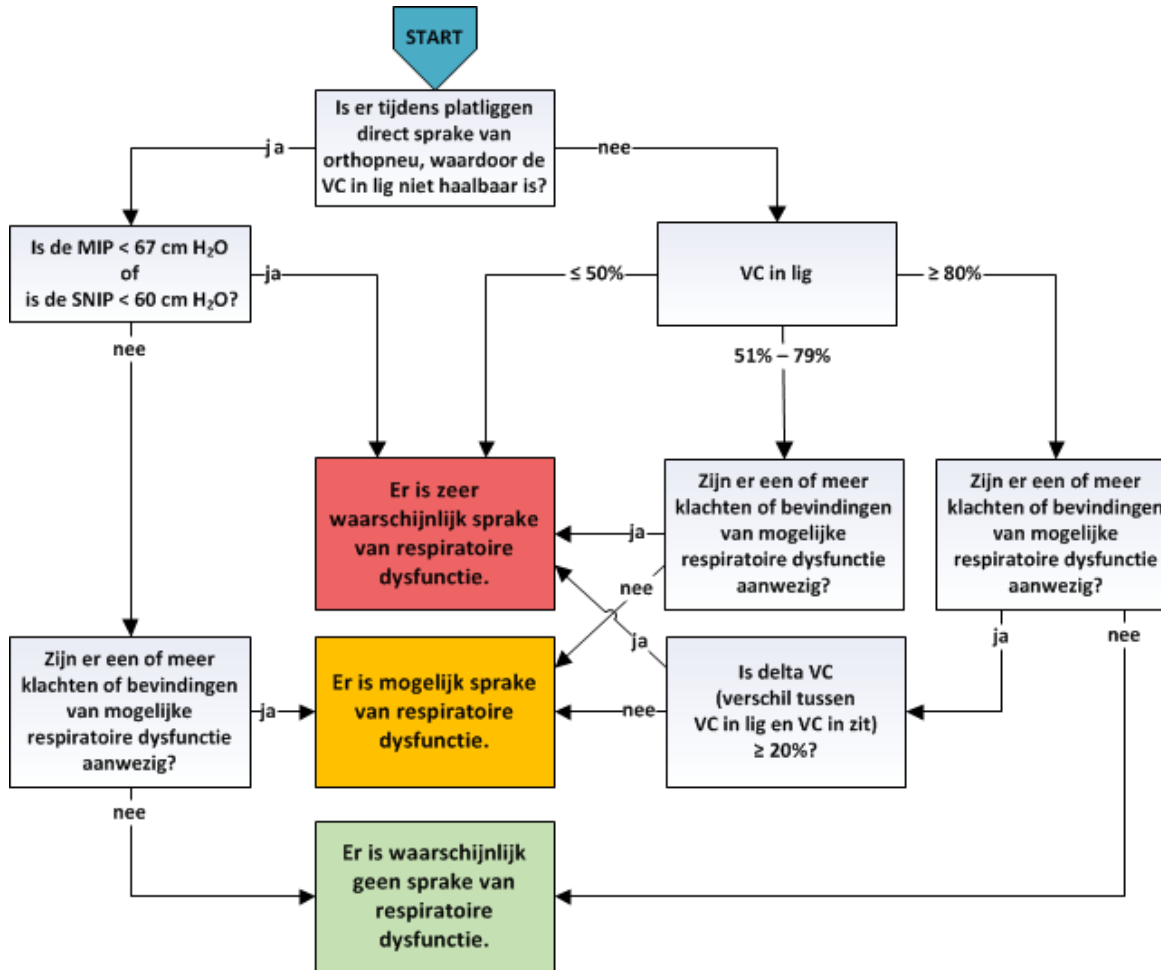
In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals (financiële) middelen en menskracht). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

### **Commentaar- en autorisatiefase**

De conceptringrichtlijn werd aan de klankbordgroep voorgelegd. De klankbordgroep bestond uit fysiotherapeuten werkzaam in ALS-behandelteams van het ALS Zorgnetwerk. Daarnaast is de conceptringrichtlijn voorgelegd aan de betrokken (wetenschappelijke) beroepsverenigingen en (patiënten)organisaties ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptringrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn is aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

## Bijlage 1 Werkkaarten

### Werkkaart 1: Fysiotherapeutisch onderzoek naar respiratoire dysfunctie bij ALS



#### Klachten

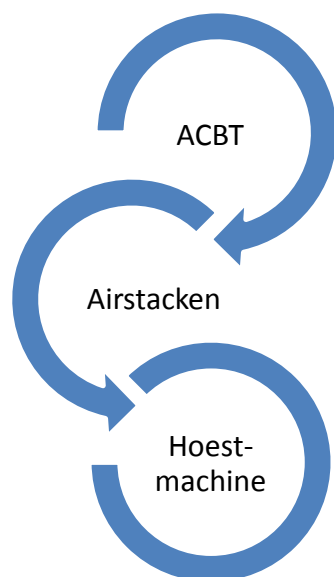
- Orthopneu (dyspneu in lig)
- Dyspneu in zit
- Dyspneu tijdens lichte inspanning
- Dyspneu tijdens eten/praten
- Onrustig slapen
- Nacht zweten
- Moe wakker worden
- Recidiverende luchtweginfecties
- Problemen met ophoesten

#### Bevindingen van het lichamelijk onderzoek

- Verhoogde ademhalingsfrequentie
- Aanwezigheid van sputumretentie / ronchi
- Oppervlakkige ademhaling
- Zwakke hoest
- Zwak snuiven
- Paradoxe ademhaling in ruglig
- Respiratoire alternans
- Gebruik van hulpademhalingspijpen

## Werkkaart 2: Fysiotherapeutisch interventies bij respiratoire zwakte

“Het wordt sterk aanbevolen om sputum- evacuerende technieken structureel toe te passen als de hoestkracht inefficiënt is (PCF <270 L/m) of al eerder wanneer er sprake is van symptomen van verminderde hoestkracht, recidiverende luchtweg infecties of snelle pulmonale achteruitgang.”



Fasen van Active Cycle of Breathing Techniques. Wissel fases af en stem de volgorde af op individu.

- Breathing control: ontspannen ademen op tidal volume. Gebruik breathing control om bij te komen tussen de verschillende fases
- Deep Breathing Exercises: Adem rustig zo diep mogelijk in. Hou de adem 3 seconde vast en adem rustig weer uit. Herhaal 3-5 maal
- Forced expiration technique (huffen). Het doel is om sputum uit de hogere luchtwegen naar de keel te verplaatsen. Huffen is krachtig en eventueel verlengd uitademen, met open mond en open keel.
- Als het huffen niet productief is, probeer dan te hoesten, eventueel i.c.m. abdominale/costale druk

Airstacken kent verschillende toepassingsmogelijkheden. Probeer uit en stem af op het individu.

- Mondstuk eventueel met neusklem, of neus-mondkapje
- Ballon bedienen met handen, onder een arm, tussen knieën of door een mantelzorger (na instructie)
- Bij onvermogen om de glottis te sluiten: overweeg een eenrichtingsklep, deze blokkeert de expiratie
- Bij sputum retentie airstacken afsluiten met hoest, eventueel i.c.m. abdominale/costale druk

De hoestmachine kan worden ingezet bij mensen die niet meer in staat zijn sputum actief op te hoesten. De hoestmachine wordt in Nederland (nog) zelden toegepast bij ALS/PSMA/PLS. Het gebruik ervan vereist specialistische begeleiding.

! Airstacken wordt door het KNGF gezien als bijzondere handeling, waarvoor bekwaamheid vereist is. De patiënt dient ook expliciet toestemming te geven.

! Contra-indicaties voor airstacken zijn

- Chronische COPD gold 3 of 4, CF en bronchiëctasieën. Bulleuze emfyseem	- Gecufte tracheacanule
- Acute respiratoire insufficiëntie	- Recente lobectomie
- Dubbelzijdige stemband paralyse	- Verhoogde intracraniale druk, tevens ventrikel drains
- (Relatief) recente pneumothorax	- Niet coöperatieve patiënt (niet instrueerbaar, geen ziekte-inzicht, laag bewustzijn)



### Werkkaart 3: Behandel mogelijkheden bij problemen met het houdings- en bewegingsapparaat

Probleem	Doel	Interventies
Onnodige inactiviteit / dis-use	Verminderen van spierkracht- en conditieverlies bovenop ziekteprogressie	Geven van informatie over belang van bewegen Matig intensief beweegprogramma, gericht op aerobe conditie en/of duurkracht
Pijnklachten ten gevolge van hypertonie, afgenomen gewrichtsmobiliteit of drukplekken	Verminderen en voorkomen van pijn	Aanpassen zit- en ligvoorzieningen (in overleg met ergotherapeut), positionering Actief thuisoefenprogramma gericht op ROM, zo nodig doorbewegen Gebruik van orthesen (bijvoorbeeld voor de duim, enkel of hals) om overbelasting weg te nemen, houdings- en beweeg adviezen, zo nodig massage
Pijnklachten ten gevolge van surmenage	Verminderen en voorkomen van pijn	Wegnemen van overbelasting, geven van houdings- en beweegadviezen, loophulpmiddelen, gebruik van orthesen en vormen van dynamische ondersteuning (in overleg met ergotherapeut)
Contracturen	Voorkomen van progressie van contracturen	Actief thuisoefenprogramma gericht op ROM, zo nodig doorbewegen
Oedeem	Verminderen van oedeem	Adviezen omtrent aanzetten van spierpomp, elevatie en tijdig wisselen van positie
Moeite met het uitvoeren van transfers	Vergroten zelfredzaamheid patiënt en of vermindering belasting mantelzorgers	Aanleren gebruik van transferhulpmiddelen, aanleren van beweegstrategieën zoals lichaamsswaartepuntverplaatsing, oefenen van transfers met mantelzorger
Moeite met lopen	Vergroten van actieradius, loopfunctie zo lang mogelijk in stand houden, valgevaar verminderen	Houdings- en beweegadviezen, eventueel functionele oefentherapie Inschakelen hulpmiddelen zoals een loophulpmiddel, een EVO of een rompkorset Advies over trippel- of rolstoel (in overleg met ergotherapeut)
Vallen	Verminderen of voorkomen van valincidenten	Inventariseer mogelijke valoorzaken, inschakelen hulpmiddelen zoals een EVO en loophulpmiddelen, aanleren beweeg strategieën zoals lichaamsswaartepunt verplaatsing, aanpassen leefomgeving (in overleg met ergotherapeut).

Bijlage 2 GRADE tabellen en forest plots uitgangsvraag 5

Exercise versus usual care

Quality assessment							Number of patients		Effect		Quality of evidence
Number of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Exercise	UC	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<b>ALSFRS-R (total score)</b>											
3	Randomised trials	Serious <sup>1</sup>	Serious inconsistency	No serious indirectness	Serious	None	56	65	-	MD 3.46 (1.13,5.79)	VERY LOW
<b>SF-36 Physical Functioning</b>											
2	Randomised trials	Serious <sup>1</sup>	Serious inconsistency	No serious indirectness	Serious	None	30	37	-	MD 4.61 (0.86,8.36)	VERY LOW
<b>FVC%</b>											
3	Randomised trials	Serious <sup>1</sup>	Serious inconsistency	No serious indirectness	Serious	None	53	65	-	MD 7.20 (0.91,13.48)	VERY LOW
<b>FSS</b>											
3	Randomised trials	Serious <sup>1</sup>	Serious inconsistency	No serious indirectness	Serious	None	44	40	-	MD 3.43 (-1.87, 8.74)	VERY LOW
<b>Change in MVIC lower extremity</b>											
2	Randomised trials	Serious <sup>1</sup>	Serious inconsistency	No serious indirectness	Serious	None	31	37	-	MD 55.78 (-5.09, 116.65)	VERY LOW
<b>Change in MVIC upper extremity</b>											
2	Randomised trials	Serious <sup>1</sup>	Serious inconsistency	No serious indirectness	Serious	None	31	37	-	MD 2.32 (-34.44, 39.07)	VERY LOW

MD Mean difference, CI 95% Confidence interval

1 Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias

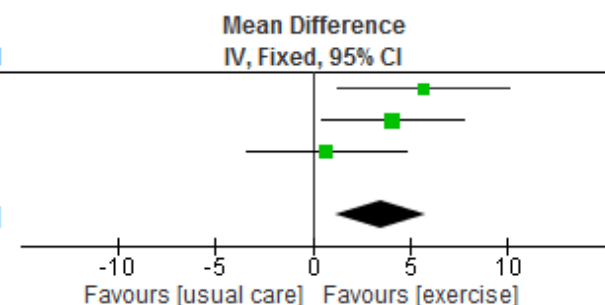
## Forest plots

### 1. ALSFRS-r Post Intervention

Study or Subgroup	Exercise programme			Usual care			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Dalbello-Haas 2007	33.8	4.7	8	28.1	4.8	10	27.8%	5.70 [1.29, 10.11]
Lunetta 2016	32.8	6.5	27	28.7	7.5	29	40.2%	4.10 [0.43, 7.77]
van Groenestijn 2019	36.86	6.9	21	36.15	7.46	26	32.0%	0.71 [-3.40, 4.82]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>56</b>			<b>65</b>	<b>100.0%</b>	<b>3.46 [1.13, 5.79]</b>

Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 2.82$ ,  $\text{df} = 2$  ( $P = 0.24$ );  $I^2 = 29\%$

Test for overall effect:  $Z = 2.92$  ( $P = 0.004$ )

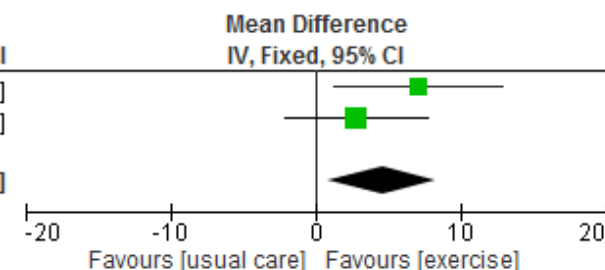


### 2. SF-36 Physical Functioning Post Intervention

Study or Subgroup	Exercise programme			Usual care			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Dalbello-Haas 2007	21.1	7.6	8	14	3.9	10	41.9%	7.10 [1.31, 12.89]
van Groenestijn 2019	38.38	6.518	22	35.56	10.86	27	58.1%	2.82 [-2.10, 7.74]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>30</b>			<b>37</b>	<b>100.0%</b>	<b>4.61 [0.86, 8.36]</b>

Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 1.22$ ,  $\text{df} = 1$  ( $P = 0.27$ );  $I^2 = 18\%$

Test for overall effect:  $Z = 2.41$  ( $P = 0.02$ )

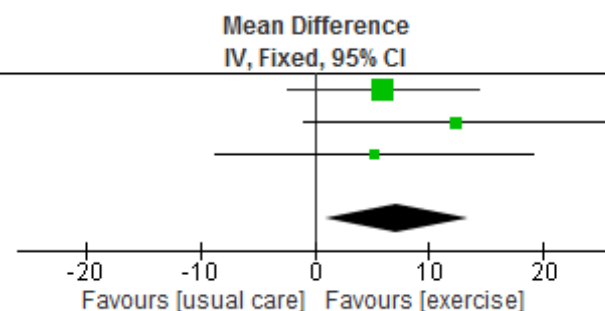


### 3. FVC% Post Intervention

Study or Subgroup	Exercise			Usual care			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Dalbello-Haas 2007	99	3.1	8	93.1	13	10	56.9%	5.90 [-2.44, 14.24]
Lunetta 2016	78.8	23.6	27	66.5	26.9	29	22.6%	12.30 [-0.93, 25.53]
van Groenestijn 2019	86.17	23.13	18	81	23.02	26	20.5%	5.17 [-8.70, 19.04]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>53</b>			<b>65</b>	<b>100.0%</b>	<b>7.20 [0.91, 13.48]</b>

Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 0.75$ ,  $\text{df} = 2$  ( $P = 0.69$ );  $I^2 = 0\%$

Test for overall effect:  $Z = 2.24$  ( $P = 0.02$ )

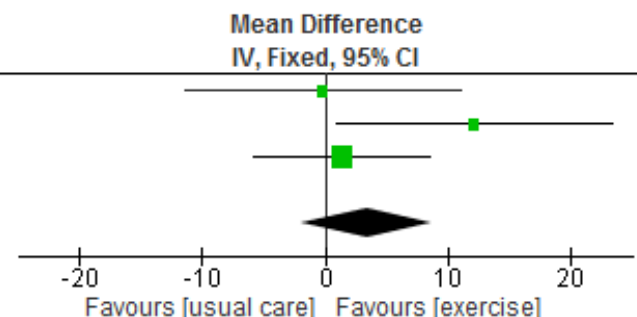


4. FSS Post Intervention

Study or Subgroup	Usual Care			Exercise			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Dalbello-Haas 2007	42.7	15.2	10	42.9	8.7	8	22.5%	-0.20 [-11.38, 10.98]
Drory 2001	44.5	9.2	8	32.4	14.9	10	22.4%	12.10 [0.88, 23.32]
Groenestijn 2019	33.5	12.6	26	32.1	12.6	22	55.1%	1.40 [-5.75, 8.55]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>44</b>			<b>40</b>	<b>100.0%</b>	<b>3.43 [-1.87, 8.74]</b>

Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 3.01$ ,  $\text{df} = 2$  ( $P = 0.22$ );  $I^2 = 33\%$

Test for overall effect:  $Z = 1.27$  ( $P = 0.20$ )

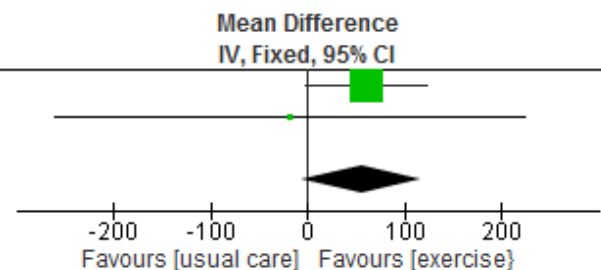


5. MVIC (in Newtons) LE Change Score (Post Intervention - Baseline)

Study or Subgroup	Exercise			Usual care			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Dalbello-Haas 2007	-193.2	80.4	8	-254	47.1	10	93.7%	60.80 [-2.10, 123.70]
van Groenestijn 2019	-237.3	521.9	23	-218.9	301.6	27	6.3%	-18.40 [-260.13, 223.33]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>31</b>			<b>37</b>	<b>100.0%</b>	<b>55.78 [-5.09, 116.65]</b>

Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 0.39$ ,  $\text{df} = 1$  ( $P = 0.53$ );  $I^2 = 0\%$

Test for overall effect:  $Z = 1.80$  ( $P = 0.07$ )

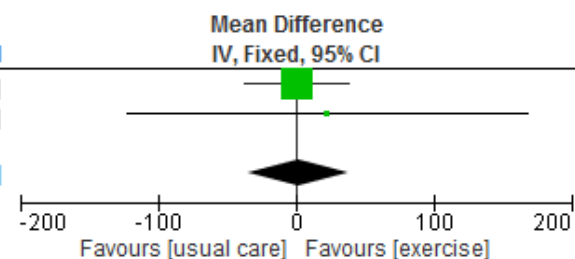


6. MVIC (in Newtons) UE Change Score (Post Intervention - Baseline)

Study or Subgroup	Exercise group			Usual care			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Dalbello-Haas 2007	-99.1	49	8	-100	27.5	10	93.6%	0.90 [-37.09, 38.89]
van Groenestijn 2019	-186.42	242.413	23	-209.36	280.732	27	6.4%	22.94 [-122.07, 167.95]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>31</b>			<b>37</b>	<b>100.0%</b>	<b>2.32 [-34.44, 39.07]</b>

Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 0.08$ ,  $\text{df} = 1$  ( $P = 0.77$ );  $I^2 = 0\%$

Test for overall effect:  $Z = 0.12$  ( $P = 0.90$ )



## Bijlage 3 Standard Operating Procedures (SOPs)

### FVC/SVC in lig

<https://www.thoracic.org/statements/resources/pft/PFT2.pdf>

FVC 'Test procedure' p323

SVC 'Test procedure' p329-320

Aanvulling: De bovenstaande beschrijving geldt voor de afname van de FVC/SVC in zit. Tijdens het afnemen van de FVC/SVC in lig is de positie van de romp horizontaal. Een (enigszins) diagonale positie geeft geen betrouwbare representatie van de VC in lig. Over het algemeen wordt de VC in lig op een behandelbank of bed afgenomen. In sommige gevallen kan een elektrische rolstoel in een volledig horizontale positie worden geplaatst. Ten behoeve van comfort, of bij (dreigende) obstructie, kan een kussen onder het hoofd worden gelegd. Zo lang de romp (van schouders tot bekken) maar horizontaal is. Voordat de VC wordt afgenomen stelt de onderzoeker vast of er sprake is van orthopneu. Hierbij observeert de onderzoeker of er sprake is van dyspneu, terwijl de patiënt ligt. Ook wordt uitgevraagd (eventueel met behulp van een communicatiehulpmiddel) of ademen oncomfortabel is, of veel moeite vergt. Indien er sprake is van orthopneu wordt de VC in lig niet afgenomen, maar wordt een respiratoire functietest in zit afgenomen (MIP of SNIP).

### PCF

Tijdens het afnemen van de Peak Cough Flow (PCF) is het de bedoeling dat de patiënt zo krachtig mogelijk door de hoestmeter hoest. Voor het afnemen van de PCF wordt standaard een neus-mondkapje gebruikt en geen mondstuk. Zowel de eenvoudige peak flow meter als digitale meters kunnen de hoestkracht betrouwbaar meten. Het nadeel van een eenvoudige peak flow meter is dat het niet mogelijk is om door de mondkap in inspireren. Bij digitale meters kan dat meestal wel.

### MIP

<https://www.uptodate.com/contents/tests-of-respiratory-muscle-strength>

Deze wordt afgenomen met een rubberen mondstuk of, bij een verminderde lipspanning, een neus-mondkapje. Voorkom in ieder geval dat er tijdens de test een luchtlek ontstaat. Instrueer de patiënt om rustig en volledig uit te ademen en vervolgens zo hard mogelijk in te ademen. De patiënt moet proberen om de inspiratoire druk twee seconden vol te houden. Geef tijdens en na het manoeuvre verbale en eventueel visuele feedback. Het manoeuvre wordt minimaal drie maal herhaald, of zolang opeenvolgende metingen hoger zijn.

### SNIP

P 7-10 [https://www.encals.eu/wp-content/uploads/2018/07/ENCALS\\_SOP\\_SVC\\_FVC\\_SNIP\\_v2\\_april2018.pdf](https://www.encals.eu/wp-content/uploads/2018/07/ENCALS_SOP_SVC_FVC_SNIP_v2_april2018.pdf)

De SNIP wordt afgenomen met een rubberen neusstuk (nasal probe) in een neusgat. Zorg ervoor dat het neusstuk het neusgat volledig afsluit zodat er geen luchtlekkage kan ontstaan. Het andere neusgat blijft open. Instrueer de patiënt om rustig en volledig uit te ademen en vervolgens zo hard mogelijk in te ademen. De patiënt moet proberen om de inspiratoire druk twee seconden vol te houden. Geef tijdens en na het manoeuvre verbale en eventueel visuele feedback. Het manoeuvre wordt minimaal drie maal herhaald, of zolang opeenvolgende metingen hoger zijn. De hoogste waarde, alsook de maat van het neusstuk en de kant van het neusgat, worden genoteerd.

### ACBT

<https://www.als-centrum.nl/kennisplatform/ademhalingsoefeningen-en-hoesttechnieken/>

### Airstacken

<https://www.als-centrum.nl/kennisplatform/instructie-airstacken/>

## Bijlage 4 Implementatie richtlijn

### Publicatie

De richtlijn wordt gepubliceerd op de website van het ALS Centrum. Tevens wordt de richtlijn voor publicatie aangeboden aan de beroepsverenigingen. De richtlijn is gratis te downloaden. Voor patiënten wordt een patiëntenversie van de richtlijn opgesteld.

### Verspreiding richtlijn en aanverwante producten

Alle ALS-behandelteams en spierziekte-expertisecentra ontvangen een bericht over de verschijning van de nieuwe richtlijn en waar deze te raadplegen is. Patiëntenverenigingen ALS Patients Connected en Spierziekten Nederland ontvangen de richtlijn samen met de patiëntenversie van de richtlijn, met het verzoek de patiëntenversie digitaal via verschillende mediakanalen (nieuwsbrieven, tijdschrift Contact, sociale media, enzovoort) te verspreiden onder hun leden.

Patiënten kunnen zowel de richtlijn, als de aanverwante producten (patiëntenversie), gratis downloaden via de website van ALS Centrum Nederland.

### Te ondernemen acties

Vanuit het ALS Centrum zullen de volgende acties worden ondernomen:

- Bekendmaken van de richtlijn en aanverwante producten tijdens het ALS Congres in Nederland, door middel van workshops voor professionals werkzaam in de ALS-behandelteams of 1ste lijn.
- Scholing aanbieden op diverse onderdelen van de richtlijn vanuit het ALS Centrum Nederland (waaronder E-cursussen en instructiefilmpjes).
- (Inter)nationale aandacht verkrijgen voor de richtlijn door presentaties hierover te geven op congressen, en een wetenschappelijk artikel over de richtlijn te schrijven voor publicatie een internationaal peer-reviewed tijdschrift.
- Gezamenlijk afspraken maken over - en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

## Bijlage 5 Knelpuntenanalyse

Response op enquête knelpunteninventarisatie

	Aantal uitgenodigd	Respons (%)	Volledig ingevuld
Revalidatieartsen	56	39 (70)	21
Fysiotherapeuten	64	41 (64)	12
Patiënten	via SN en APC	110	60

### Zorgverlenersperspectief

#### *Algemene knelpunten*

- Tijd, financiering van zorg
- Hulpmiddelenverstrekking: vergoeding en doorlooptijd
- Samenwerking 1ste lijn
- Klinimetrie (keuze, frequentie en uitvoerbaarheid)
- Hoe om te gaan met gedragsmatig en cognitieve veranderingen en FTD?
- Toepasbaarheid aanbevelingen in verschillende settings
- Presentatie van de richtlijn (structuur, dubbele info, formulering van de aanbeveling, lastig te doorzoeken)

#### *Belangrijkste thema's over inhoudelijke knelpunten*

- Respiratoire functietesten (parameters, frequentie, afkapwaarden)
- Vragen over effectiviteit longvolume-rekruterende technieken, airstacks

### Patiëntenperspectief

#### *Knelpunten in de ALS-zorg:*

- Patiënt-centraal, goed luisteren
- Meer aandacht voor PLS, diagnoses niet allemaal op een hoop gooien
- Verstrekking hulpmiddelen (gemeenten)
- Kennis delen met de thuiszorg
- Samenwerking tussen ALS-team en huisarts
- Tijdige zorg (op tijd zaken aankaarten zowel door professional als door patiënt/mantelzorger)
- Behoefte aan een casemanager
- Financiële knelpunten (vergoeding hulpmiddelen/zorg)



## Bijlage 6 Review protocollen en zoekstrategie

### Uitgangsvragen 1 en 2

- Welke respiratoire functietesten en waarden zijn indicatief voor beginnende respiratoire dysfunctie?
- Met welke respiratoire functietest kan een ineffectieve hoest worden gesignaleerd?

<b>Review question 1</b>	<b>What respiratory function tests and parameters can be used to monitor respiratory function in patients with ALS/PSMA/PLS.</b>
Objectives	To identify respiratory function parameters that are sensitive to assess respiratory dysfunction (respiratory insufficiency, nocturnal hypoventilation and cough ineffectiveness) To identify the optimum frequency of assessment required to monitor pulmonary function in people with ALS/PSMA/PLS
Review population	Adults (aged 18 and over) with MND
Outcomes	<b>Critical:</b> respiratory insufficiency, nocturnal hypoventilation cough effectiveness <b>Non-critical:</b> FVC, SVC, FEV1, PCF, PEF, MIP, MEP, SNIP, pCO2, pO2, SpO2, pH, bloodgas
Search strategy	<b>Databases:</b> Medline <b>Date limit:</b> No date limit applied <b>Language:</b> English and Dutch <b>Study designs:</b> systematic reviews, meta-analysis, cross-sectional study, prospective cohort study, Retrospective cohort study Minimum sample size: 20
Exclusion criteria	Letter, editorial, news, experimental historical article, anecdotes as topic, comment, case report, randomized controlled trial, experimental animal studies

#	Searches	Results
1	motor neuron disease/	4105
2	amyotrophic lateral sclerosis/	16344
3	bulbar palsy, progressive/	797

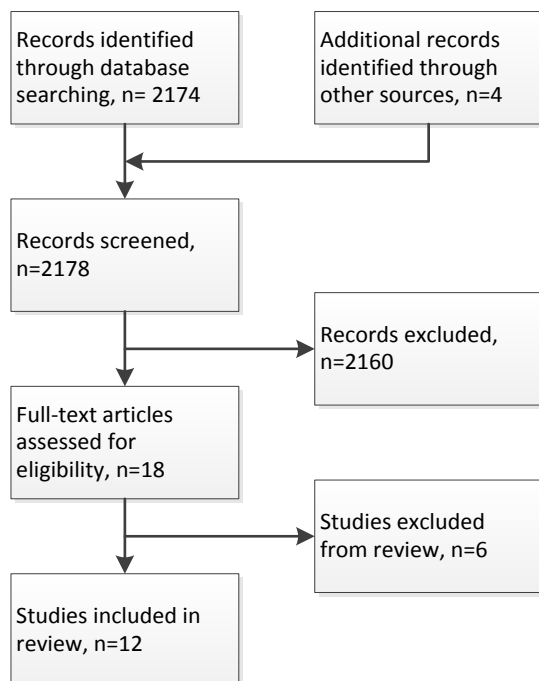
4	exp *motor neuron/	23085
5	(motor neuron* or moto neuron* or motoneuron* or motorneuron* or motor-neuron* or motor-neuron*).ti,ab,kf.	41681
6	((primary or amyotrophic) adj lateral scleros*).ti,ab,kf.	19817
7	(progressive adj (muscular atroph* or bulbar pals*).ti,ab,kf.	572
8	(pseudopolyneur* or pseudo-polyneur* or psuedo polyneur*).ti,ab,kf.	38
9	((pseudobulbar or pseudo-bulbar or pseudo bulbar) adj pals*).ti,ab,kf.	372
10	((bulbar or respirat* or limb) adj onset*).ti,ab,kf.	451
11	lou gehrig*.ti,ab,kf.	202
12	((anterior or ventral) adj (horn or column) adj3 (disease* or disorder*).ti,ab,kf.	172
13	(flail* adj (arm* or leg*) adj (syndrome* or disorder*).ti,ab,kf.	32
14	(guam adj (disease* or disorder* or syndrome*).ti,ab,kf.	8
15	monomelic amyotroph*.ti,ab,kf.	97
16	frontotemporal dementia/	1907
17	((frontotemporal or fronto temporal or fronto-temporal) adj dement*).ti,ab,kf.	5589
18	exp neuromuscular diseases/	286277
19	or/1-18 [MND   NMD]	332754
20	time factors/	1141485
21	"appointments and schedules"/	8282
22	(visit* adj5 clinic*).ti,ab,kf.	19911
23	(optimal or routine* or regular or periodic* or review* or frequent* or time* or timing or week* or month* or year* or day* or recall*).ti,ab,kf.	9400670
24	(assess* or interval* or visit* or inspect* or examin* or attend* or check-up* or recall* or appointment*).ti,ab,kf.	5216079
25	23 and 24	3161398
26	or/20-22,25 [monitoring / "frequency of assessment"]	4056723
27	exp risk/	1056436
28	disease progression/	136874
29	"amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale".ti,ab,kf.	115
30	alsfrs*.ti,ab,kf.	465
31	(measur* adj2 scale*).ti,ab,kf.	11562
32	exp respiratory function tests/	225664
33	((respiratory or pulmonary or lung) adj3 test*).ti,ab,kf.	26043
34	exp vital capacity/	24127

35	exp forced expiratory flow rates/ or forced expiratory volume/	29559
36	((("sniff nasal inspiratory pressure" or "maximal inspiratory pressure" or "maximal expiratory pressure" or "forced vital capacity" or "forced expiratory volume") adj6 test*).ti,ab,kf.	833
37	(peak expiratory flow* or peak flow*).ti,ab,kf.	11425
38	peak expiratory flow rate/	5582
39	((force* or time*) adj vital capacit*).ti,ab,kf.	9402
40	(forced expiratory adj3 (flow* or rat* or vol*)).ti,ab,kf.	18110
41	exp cough/	14609
42	cough*.ti,ab,kf.	45234
43	or/26-42	5014836
44	43 and 19 [predictive values / "risk factors"/pulmonary function in MND,NMD]	62585
45	meta-analysis/	84725
46	meta-analysis as topic/	16313
47	(meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab.	121577
48	((systematic* or evidence*) adj3 (review* or overview*)).ti,ab.	154755
49	(reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.	36367
50	(search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab.	41396
51	(search* adj4 literature).ab.	47893
52	(medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.	159891
53	cochrane.jw.	13808
54	or/45-53 [SR's]	345865
55	epidemiologic studies/	7771
56	exp case control studies/	900957
57	exp cohort studies/	1734121
58	cross-sectional studies/	256049
59	case control.ti,ab.	106917
60	(cohort adj (study or studies or analys*)).ti,ab.	151876
61	((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic*) adj (study or studies)).ti,ab.	203420
62	((longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional) and (study or studies or review or analys* or cohort*)).ti,ab.	1143511
63	or/55-62 [observational studies]	2648512

64	letter/	984744
65	editorial/	448102
66	news/	185096
67	exp historical article/	385469
68	anecdotes as topic/	4933
69	comment/	701182
70	case report/	1915282
71	(letter or comment*).ti.	126217
72	or/64-71	3917773
73	randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.	1095277
74	73 not 72	1073142
75	exp animals/ not humans/	4525026
76	exp animal experimentation/	8709
77	exp models, animal/	510605
78	(rat or rats or mouse or mice).ti.	1280479
79	or/74-78 [exclusion for design and publication types - adapted from NICE]	5791066
80	and/19,44,54	2023
81	and/19,44,63	17104
82	81 not 79	14985
83	80 or 82	16706
84	limit 83 to yr="2011-Current"	7099
85	randomized controlled trial.pt.	475559
86	controlled clinical trial.pt.	96070
87	randomized.ab.	415924
88	placebo.ab.	194458
89	randomly.ab.	288207
90	trial.ab.	436932
91	groups.ab.	1776348
92	or/85-91 [Cochrane RCT filter*]	2587015
93	exp lung volume measurements/ or exhalation/ or exp respiratory function tests/	227838
94	(forced vital capacity or slow vital capacity or forced expiration volume or peak cough flow or peak expirat* flow or maximal inspiratory pressure or maximal expiratory pressure or sniff nasal insiratory pressure or FVC or SVC or FEV1 or PCF or PEF or MIP or MEP or SNIP or pCO2 or pO2 or SpO2 or pH or bloodgas).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance	476329

	word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	
95	or/93-94	667013
96	84 and (92 or 95) [after 2011]	1980
97	83 and (92 or 95) [no date limit]	4165
98	97 not 96 [before 2011]	2185
99	98 and 54 [SR's]	278

#### Flowchart Review question 1



### Uitgangsvragen 3 en 4

- Welke fysiotherapeutische interventies zijn geïndiceerd bij een inefficiënte hoest?
- Kan de achteruitgang van kracht en coördinatie van de ademspieren worden geremd door respiratoire spierkrachttraining?

<b>Review question 2</b>	<b>What is the effectiveness of cough augmentation techniques and respiratory muscle training for people with MND?</b>
Objective	To evaluate the effectiveness of cough augmentation techniques and respiratory muscle training for patients with ALS/PSMA/PLS
Criteria	<p><b>Population:</b> Patients with MND (ALS, PSMA, PLS)</p> <p><b>Interventions:</b></p> <p><u>Basic cough augmentation techniques:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Active cycle of breathing techniques (ACBT) for example TEE, breathing control, huffing</li> <li>• Postural drainage and manual techniques (shaking/percussion/vibration), GAP, positioning</li> <li>• Manual cough assisted coughing technique (quad coughing, assisted coughing)</li> <li>• Maximal insufflation capacity techniques (MIC) e.g. breath stacking(unassisted)/thoracic range of movement exercises, GPB</li> <li>• Respiratory muscle training (IMT, EMT)</li> </ul> <p><u>Devices (maximal insufflation capacity techniques/lung inflation capacity techniques):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mechanical cough assist device (mechanical insufflation-exsufflation)</li> <li>• Intrapulmonary percussive ventilation</li> <li>• Lung volume recruitment techniques (for example LVR bags, NIV device to increase the inspiratory phase of cough to increase cough capacity)</li> <li>• Suction pump</li> </ul> <p><b>Comparisons:</b> Compared with each other, or with nothing</p> <p><b>Outcomes:</b></p> <p><u>Critical:</u> Survival, Health-related quality of life, Patient/carer reported outcomes (ability to cough, ability to clear secretions, concordance, breathlessness, fatigue)</p> <p><u>Important:</u> Change in peak cough flow, Reduction of chest infection (community- or hospital-acquired pneumonia and aspiration), Hospital admissions (and unplanned admissions)</p>
Search strategy	<p><b>Databases:</b> Embase</p> <p><b>Date limit:</b> No date limit applied</p> <p><b>Language:</b> English and Dutch language</p>

	<b>Study designs:</b> RCTs or systematic reviews of RCTs; if no RCTs are retrieved, we will search for cohort studies with a sample size >20.
Inclusion criteria	<b>Aggregated studies:</b> systematic reviews, meta-analysis <b>Controlled trials:</b> RCT, CCT

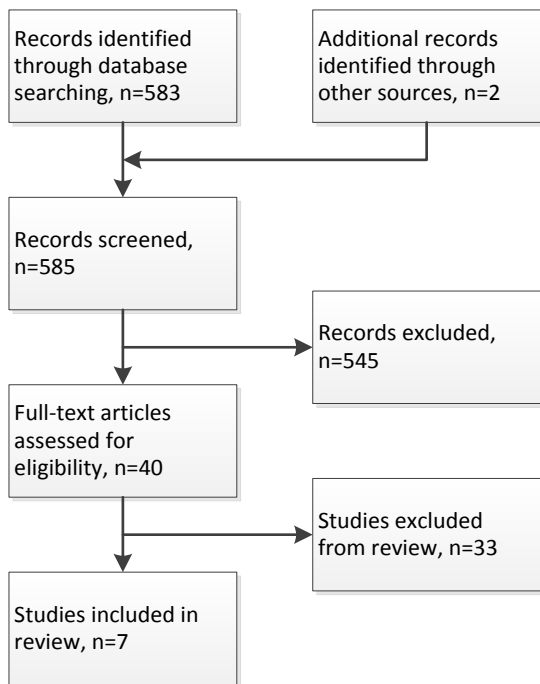
#	Searches	Results
1	exp *motor neuron disease/	22726
2	*bulbar paralysis/	197
3	*motoneuron/	14469
4	(motor neuron* or moto neuron* or motoneuron* or motorneuron* or moto-neuron* or motor-neuron*).ti,ab.	50526
5	((primary or amyotrophic) adj lateral scleros*).ti,ab.	25577
6	(progressive adj (muscular atroph* or bulbar pals*).ti,ab.	683
7	(pseudopolyneur* or pseudo-polyneur* or psuedo polyneur*).ti,ab.	42
8	((pseudobulbar or pseudo-bulbar or pseudo bulbar) adj pals*).ti,ab.	498
9	((bulbar or respirat* or limb) adj onset*).ti,ab.	916
10	lou gehrig*.ti,ab.	190
11	((anterior or ventral) adj (horn or column) adj3 (disease* or disorder*).ti,ab.	262
12	(flail* adj (arm* or leg*) adj (syndrome* or disorder*).ti,ab.	50
13	(guam adj (disease* or disorder* or syndrome*).ti,ab.	11
14	monomelic amyotroph*.ti,ab.	125
15	exp *frontotemporal dementia/	7295
16	((frontotemporal or fronto temporal or fronto-temporal) adj dement*).ti,ab.	8515
17	or/1-16 [NMD]	83993
18	exp neuromuscular diseases/	179010
19	random*.ti,ab.	1237766
20	factorial*.ti,ab.	31445
21	(crossover* or cross over*).ti,ab.	90984
22	((doubl* or singl*) adj blind*).ti,ab.	203181
23	(assign* or allocat* or volunteer* or placebo*).ti,ab.	874309
24	crossover procedure/	53194
25	single blind procedure/	28969
26	randomized controlled trial/	466598

27	double blind procedure/	144004
28	or/19-27	1930990
29	18 and 28 [NMA]	6803
30	17 or 29 [NMD   NMA]	89212
31	exp *coughing/	18866
32	cough*.ti,ab.	72019
33	exp *artificial ventilation/ or exp *postural drainage/	54952
34	((insufflat* or exsufflat* or glossopharyngeal breathing or chest compression or abdominal thrust or thoracic thrust).ti,ab.	13398
35	postural drain*.ti,ab.	756
36	((inhaling or inhalation or inhale or exhaling or exhalation or exhale or respiratory) adj2 therap*).ti,ab.	7279
37	exp *percussion/	446
38	((chest or lung) adj2 (percussion or resonance)).ti,ab.	348
39	(lung adj2 volume).ti,ab.	13194
40	((breath* or air*) adj2 (stack* or technique*)).ti,ab.	4425
41	((air* or chest*) adj2 clear*).ti,ab.	2946
42	((inspiratory or expiratory or respiratory) adj2 (muscle or training or exercise* or exercising)).ti,ab.	9675
43	or/31-42 [cough   interventions]	177640
44	systematic review/	146472
45	meta-analysis/	131885
46	(meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab.	152695
47	((systematic or evidence) adj2 (review* or overview*)).ti,ab.	162547
48	(reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.	46156
49	(search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab.	47187
50	(search* adj4 literature).ab.	58616
51	(medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.	188558
52	((pool* or combined) adj2 (data or trials or studies or results)).ab.	59654
53	cochrane.jw.	16377
54	or/44-53 [SR]	471465
55	random*.ti,ab.	1237766



56	randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.	1333530
57	factorial*.ti,ab.	31445
58	(crossover* or cross over*).ti,ab.	90984
59	((doubl* or singl*) adj blind*).ti,ab.	203181
60	(assign* or allocat* or volunteer* or placebo*).ti,ab.	874309
61	crossover procedure/	53194
62	double blind procedure/	144004
63	single blind procedure/	28969
64	randomized controlled trial/	466598
65	or/55-64 [RCT]	1930990
66	clinical study/	168569
67	exp case control study/	135066
68	family study/	26059
69	longitudinal study/	104765
70	retrospective study/	564554
71	prospective study/	396510
72	cross-sectional study/	227999
73	cohort analysis/	310583
74	follow-up/	1221345
75	cohort*.ti,ab.	687312
76	74 and 75	149650
77	case control.ti,ab.	131397
78	(cohort adj (study or studies or analys*)).ti,ab.	208344
79	((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic*) adj (study or studies)).ti,ab.	274494
80	((longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional) and (study or studies or review or analys* or cohort*)).ti,ab.	1598744
81	or/66-73,76-80 [OBS]	2675786
82	or/54,65,81 [SR   RCT   OBS]	4516304
83	and/30,43,82	501

Flowchart Review question 2



Uitgangsvragen 5, 6 en 7

- Welke interventies kunnen worden ingezet voor het optimaliseren van spierkracht en conditie?
- Welke fysiotherapeutische compensatoire strategieën kunnen worden ingezet voor het behoud van loopvaardigheid en transfers bij fysieke achteruitgang?
- Welke fysiotherapeutische interventies kunnen worden ingezet voor de behandeling van spasticiteit, contractuurpreventie en musculoskeletale pijn?

<b>Review question</b>	<b>What is the effectiveness of non-pharmacological treatments for muscle and mobility problems (cramps, fasciculations, increased tone including spasticity, or muscle spasm, muscle stiffness, muscle pain, muscle weakness or atrophy)?</b>
Objective	To assess the clinical effectiveness of non-pharmacological methods of managing muscle and mobility problems in people with MND
Criteria	<p><b>Population:</b> Adults (aged ≥18 years) with ALS/PSMA/PLS</p> <p><b>Interventions:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physical therapy (manual techniques, massage, exercise, stretching and positioning—range of movement exercises, endurance, strength and resistance training.</li> <li>• Electrotherapy adjuncts (transcutaneous electrical nerve stimulation [TENS], ultrasound, intramuscular manual therapy-trigger point dry needling for relief of muscle spasms and contractions, functional electro-medical stimulation [FES], transcranial magnetic stimulation[TMS])</li> <li>• Orthoses, splinting and casting</li> </ul> <p><b>Comparison:</b> To be compared against each other, with placebo, or usual care.</p> <p><b>Outcomes:</b></p> <p>Critical:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Health-related quality of life (EQ5D, SF-36, SF-12, SEQUOL)) (continuous)</li> <li>• Mobility (functional independence measure, ALS functional rating score) (continuous)</li> <li>• Reduction of muscle weakness (hand-held dynamometry for muscle power, Oxford scale for muscle strength, MRC score) (continuous)</li> <li>• Reduction of increased tone (Ashworth scale, MRC score or hand-held dynamometry for muscle power) (continuous)</li> <li>• Reduction of muscle cramps (Ashworth scale, MRC score) (continuous)</li> </ul> <p>Important:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient/carer reported outcomes (pain [VAS], reduction of muscle stiffness, reduction of muscle cramps, reduction of fatigue) (continuous)</li> <li>• Adverse effects of treatment (drowsiness, treatment-related increase in weakness, treatment-</li> </ul>

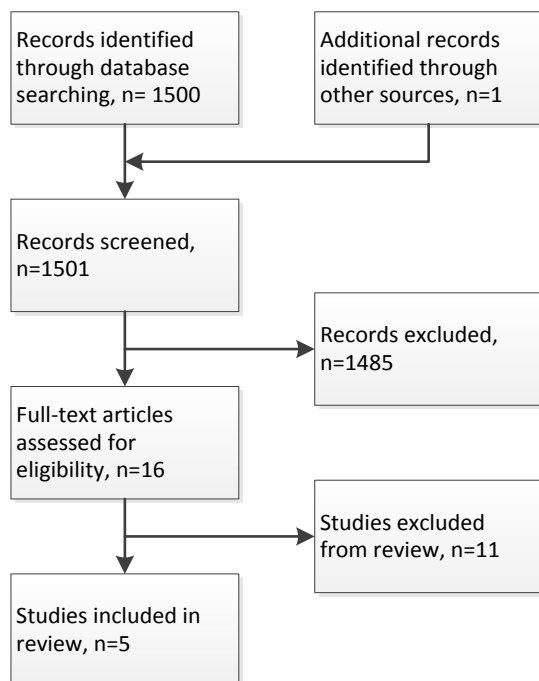
	related reduction of functional ability) (dichotomous)
Search criteria	<b>Databases:</b> Medline <b>Date limit:</b> No date limit applied <b>Language:</b> English language only <b>Study designs:</b> RCTs or systematic reviews of RCTs; if no RCTs are retrieved, we will search for cohort studies with a sample size >20

#	Searches Medline	Results
1	motor neuron disease/	4105
2	amyotrophic lateral sclerosis/	16344
3	bulbar palsy, progressive/	797
4	exp *motor neuron/	23085
5	(motor neuron* or moto neuron* or motoneuron* or motorneuron* or motor-neuron* or motor-neuron*).ti,ab,kf.	41681
6	((primary or amyotrophic) adj lateral scleros*).ti,ab,kf.	19817
7	(progressive adj (muscular atroph* or bulbar pals*)).ti,ab,kf.	572
8	(pseudopolyneur* or pseudo-polyneur* or psuedo polyneur*).ti,ab,kf.	38
9	((pseudobulbar or pseudo-bulbar or pseudo bulbar) adj pals*).ti,ab,kf.	372
10	((bulbar or respirat* or limb) adj onset*).ti,ab,kf.	451
11	lou gehrig*.ti,ab,kf.	202
12	((anterior or ventral) adj (horn or column) adj3 (disease* or disorder*)).ti,ab,kf.	172
13	(flail* adj (arm* or leg*) adj (syndrome* or disorder*)).ti,ab,kf.	32
14	(guam adj (disease* or disorder* or syndrome*)).ti,ab,kf.	8
15	monomelic amyotroph*.ti,ab,kf.	97
16	frontotemporal dementia/	1907
17	((frontotemporal or fronto temporal or fronto-temporal) adj dement*).ti,ab,kf.	5589
18	or/1-17 [MND]	72067
19	transcutaneous electric nerve stimulation/	4112
20	((function* or neuromuscul* or peripheral* or transcutan* or electric*) adj4 stimulat*).ti,ab,kf.	88223
21	TENS.ti,ab,kf.	12800
22	ultrasonography/	169683
23	(sonograph* or ultrasound* or ultrason*).ti,ab,kf.	356442
24	exp physical therapy modalities/	135294

25	exp exercise/	162613
26	(physiotherap* or exercis* or stretch* or resist* or position*).ti,ab,kf.	1718347
27	(physical adj2 therap*).ti,ab,kf.	22193
28	muscle cramp/ or muscle rigidity/ or muscle spasticity/ or muscle weakness/	19696
29	((muscle* or muscular) adj2 (cramp* or rigid* or spast* or weak* or tight* or stiff* or twitch* or spasm*)).ti,ab,kf.	27206
30	(fasciculat* or contract*).ti,ab,kf.	264560
31	transcranial magnetic stimulation/	9176
32	((transcran* or intramusc*) adj4 stimulat*).ti,ab,kf.	15747
33	or/19-32 [Muscle problems]	2602907
34	18 and 33	13941
35	meta-analysis/	84725
36	meta-analysis as topic/	16313
37	(meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab.	121577
38	((systematic* or evidence*) adj3 (review* or overview*)).ti,ab.	154755
39	(reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.	36367
40	(search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab.	41396
41	(search* adj4 literature).ab.	47893
42	(medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.	159891
43	cochrane.jw.	13808
44	or/35-43 [SR's]	345865
45	randomized controlled trial.pt.	475559
46	controlled clinical trial.pt.	96070
47	randomi#ed.ab.	496292
48	placebo.ab.	194458
49	randomly.ab.	288207
50	clinical trials as topic.sh.	189098
51	trial.ti.	186891
52	or/45-51 [RCT]	1195381
53	epidemiologic studies/	7771
54	exp case control studies/	900957
55	exp cohort studies/	1734121

56	cross-sectional studies/	256049
57	case control.ti,ab,kf.	107637
58	(cohort adj (study or studies or analys*)).ti,ab.	151876
59	((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic*) adj (study or studies)).ti,ab.	203420
60	((longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional) and (study or studies or review or analys* or cohort*)).ti,ab.	1143511
61	or/53-60 [observational studies]	2648876
62	or/44,52,61	3759548
63	34 and 62	1450

### Flowchart Review question 3



### Uncategorized References

1. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 2003;61:171-177.
2. Jackson CE, Rosenfeld J, Moore DH, et al. A preliminary evaluation of a prospective study of pulmonary function studies and symptoms of hypoventilation in ALS/MND patients. *Journal of the neurological sciences* 2001;191:75-78.

3. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2002;121:436-442.
4. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 2001;124:2000-2013.
5. Mendoza M, Gelinus DF, Moore DH, Miller RG. A comparison of maximal inspiratory pressure and forced vital capacity as potential criteria for initiating non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 2007;8:106-111.
6. Varrato J, Siderowf A, Damiano P, Gregory S, Feinberg D, McCluskey L. Postural change of forced vital capacity predicts some respiratory symptoms in ALS. *Neurology* 2001;57:357-359.
7. Just N, Bautin N, Danel-Brunaud V, Debroucker V, Matran R, Perez T. The Borg dyspnoea score: a relevant clinical marker of inspiratory muscle weakness in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 2010;35:353-360.
8. Fregonezi G, Araujo PR, Macedo TL, Dourado Junior ME, Resqueti VR, Andrade Ade F. Monitoring respiratory muscle strength assists in early diagnosis of respiratory dysfunction as opposed to the isolated use of pulmonary function evaluation in amyotrophic lateral sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:146-152.
9. Tilanus TBM, Groothuis JT, TenBroek-Pastoor JMC, et al. The predictive value of respiratory function tests for non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Res* 2017;18:144.
10. Vrijsen B, Testelmans D, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Buyse B. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14:85-95.
11. Veldnorm chronische beademing. Vereniging Samenwerkingsverband Chronische Ademondersteuning 2012.
12. Motor Neurone Disease: Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines 2016.
13. Tilanus TBM, Groothuis JT, Ten Broek-Pastoor JMC, et al. Respiratory Assessment of ALS Patients: A Nationwide Survey of Current Dutch Practice. *J Neuromuscul Dis* 2018.
14. Baumann F, Henderson RD, Morrison SC, et al. Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 2010;11:194-202.
15. Enache I, Pisteu C, Fleury M, et al. Ability of pulmonary function decline to predict death in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:511-518.
16. Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, Hardiman O, Costello RW. Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:269-274.
17. Pinto S, de Carvalho M. Comparison of slow and forced vital capacities on ability to predict survival in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:528-533.
18. Polkey MI, Lyall RA, Yang K, Johnson E, Leigh PN, Moxham J. Respiratory Muscle Strength as a Predictive Biomarker for Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:86-95.
19. Schmidt EP, Drachman DB, Wiener CM, Clawson L, Kimball R, Lechtzin N. Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle & nerve* 2006;33:127-132.
20. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
21. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-1343.
22. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:123-128.
23. Minami T, Manzoor K, McCool FD. Assessing Diaphragm Function in Chest Wall and Neuromuscular Diseases. *Clin Chest Med* 2018;39:335-344.
24. Pinto S, de Carvalho M. Correlation between Forced Vital Capacity and Slow Vital Capacity for the assessment of respiratory involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a prospective study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:86-91.

25. Behrakis PK, Baydur A, Jaeger MJ, Milic-Emili J. Lung mechanics in sitting and horizontal body positions. *Chest* 1983;83:643-646.
26. Naitoh S, Tomita K, Sakai K, Yamasaki A, Kawasaki Y, Shimizu E. The effect of body position on pulmonary function, chest wall motion, and discomfort in young healthy participants. *J Manipulative Physiol Ther* 2014;37:719-725.
27. Vilke GM, Chan TC, Neuman T, Clausen JL. Spirometry in normal subjects in sitting, prone, and supine positions. *Respir Care* 2000;45:407-410.
28. Tzani P, Chiesa S, Aiello M, et al. The value of cough peak flow in the assessment of cough efficacy in neuromuscular patients. A cross sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014;50:427-432.
29. Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J. Predictors of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Resp Crit Care* 2007;175:1266-1271.
30. Sancho J, Servera E, Banuls P, Marin J. Effectiveness of assisted and unassisted cough capacity in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:498-504.
31. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997;112:1024-1028.
32. Suarez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, et al. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehab* 2002;81:506-511.
33. Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest* 1996;110:1566-1571.
34. Mearns A. A randomised comparative study of cough peak expiratory flow (cpef) using full face mask vs mouthpiece interfaces in healthy subjects. *Thorax* 2017.
35. Mustfa N, Aiello M, Lyall RA, et al. Cough augmentation in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2003;61:1285-1287.
36. Senent C, Golmard JL, Salachas F, et al. A comparison of assisted cough techniques in stable patients with severe respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 2011;12:26-32.
37. Rafiq MK, Bradburn M, Proctor AR, et al. A preliminary randomized trial of the mechanical insufflator-exsufflator versus breath-stacking technique in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2015;16:448-455.
38. Sarmiento A, Resqueti V, Dourado-Junior M, et al. Effects of Air Stacking Maneuver on Cough Peak Flow and Chest Wall Compartmental Volumes of Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2017.
39. Cheah BC, Boland RA, Brodaty NE, et al. INSPIRATIONAL--INSPIRATORY muscle training in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 2009;10:384-392.
40. Pinto S, Swash M, De Carvalho M. Respiratory exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2012;13:33-43.
41. Plowman EK, Watts SA, Tabor L, et al. Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve* 2016;54:48-53.
42. Plowman EK, Tabor-Gray L, Rosado KM, et al. Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis: Results of a randomized, sham-controlled trial. *Muscle & nerve* 2019;59:40-46.
43. Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Tanguy ML, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1217-1227.
44. McDermott CJ, Bradburn MJ, Maguire C, et al. DiPALS: Diaphragm Pacing in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis - a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2016;20:1-186.
45. Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, Mosek A, Korczyn AD. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2001;191:133-137.
46. Bello-Haas VD, Florence JM, Kloos AD, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS. *Neurology* 2007;68:2003-2007.
47. Lunetta C, Lizio A, Sansone VA, et al. Strictly monitored exercise programs reduce motor deterioration in ALS: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Neurol* 2016;263:52-60.



48. van Groenestijn AC, Schroder CD, van Eijk RPA, et al. Aerobic Exercise Therapy in Ambulatory Patients With ALS: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2019;33:153-164.
49. Mahoney DJ, Rodriguez C, Devries M, Yasuda N, Tarnopolsky MA. Effects of high-intensity endurance exercise training in the G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve* 2004;29:656-662.
50. Sharma KR, Kent-Braun JA, Majumdar S, et al. Physiology of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1995;45:733-740.
51. Vucic S, Krishnan AV, Kiernan MC. Fatigue and activity dependent changes in axonal excitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1202-1208.
52. Fysiotherapie bij hereditaire spastische paraparese (HSP) en primaire laterale sclerose (PLS): Spierziekten Nederland, 2017.
53. Sanjak M, Langford V, Holsten S, et al. Six-Minute Walk Test as a Measure of Walking Capacity in Ambulatory Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2017;98:2301-2307.
54. Montes J, Cheng B, Diamond B, Doorish C, Mitsumoto H, Gordon PH. The Timed Up and Go test: predicting falls in ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* 2007;8:292-295.
55. Park SH, Lee YS. The Diagnostic Accuracy of the Berg Balance Scale in Predicting Falls. *West J Nurs Res* 2017;39:1502-1525.
56. Tyson S, Connell L. The psychometric properties and clinical utility of measures of walking and mobility in neurological conditions: a systematic review. *Clin Rehabil* 2009;23:1018-1033.
57. Katalinic OM, Harvey LA, Herbert RD. Effectiveness of stretch for the treatment and prevention of contractures in people with neurological conditions: a systematic review. *Phys Ther* 2011;91:11-24.
58. Chio A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2017;16:144-157.
59. Majmudar S, Wu J, Paganoni S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters. *Muscle & nerve* 2014;50:4-13.
60. Dal Bello-Haas V, Florence JM. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;5:CD005229.