

CHAPTER 8. Nederlandse Samenvatting

Inleiding

Nooit in de geschiedenis van de mensheid leefden we zo lang als in onze tijd. Dit is vooral mogelijk geworden doordat we acute doodsoorzaken konden wegnemen. De keerzijde is dat chronische ziekten vaker aanwezig zijn. Chronische ziekten veroorzaken nogal eens achteruitgang in het functioneren. Dit zijn ofwel problemen in individuele taken of activiteiten, zoals zelfzorg of mobiliteit, ofwel problemen in participatie, zoals deelname aan sociale activiteiten. Van alle ziekten veroorzaken neurologische ziekten het meest problemen in het functioneren en parkinsonismen zijn de snelst groeiende neurologische ziekten. Onder parkinsonismen verstaan we hier de typische ziekte van Parkinson en, in 15% van de gevallen, een atypische parkinsonisme (zoals vasculaire parkinson, multiple systeem atrofie, progressieve supranucleaire parese, cortico-basale degeneratie of dementie op basis van lewy-lichaampjes). Het is belangrijk om bij problemen in het functioneren door parkinsonismen goed te begrijpen welke ziekte-verschijnselen de onderliggende problemen zijn. Dit om gerichte zorg, behandeling en onderzoek mogelijk te maken. Problemen in het functioneren zijn bij parkinsonismen gerelateerd aan ziektebeperkingen als problemen in de motoriek, verstoringen in het autonome zenuwstelsel, cognitieve beperkingen en neuropsychiatrische problemen. In het typische beloop van parkinsonismen komen beperkingen in het functioneren het duidelijkst naar voren in de late-fase van de ziekten. Er is weinig bekend over de late ziekte-fase, omdat deze groep vaak wordt gemist in wetenschappelijke onderzoek. Dit komt omdat mensen met late-fase parkinsonismen door hun beperkingen niet kunnen meedoen aan het onderzoek of omdat het voor onderzoekers te ingewikkeld is om mensen bij het onderzoek te betrekken. Het onderzoek dat wel is gelukt is niet hoopgevend, want er zijn tekortkomingen aangetoond in zowel de zorg als de behandeling. De onderzoeken beschreven in dit proefschrift onderzochten de relatie tussen ziekteverschijnselen en afhankelijkheid in de late-fase van parkinsonismen. Ook onderzochten we of de behandeling gemakkelijk te verbeteren is met een expert-consult en een adviesbrief.

Beperkingen van late-fase parkinsonismen

In **hoofdstuk 2** toonden we de resultaten van de 'Zorg voor de late-fase parkinsonismen'-studie (Care of late-stage Parkinsonism-study; CLaSP-study). In dit internationale onderzoek werden 692 personen in de late-fase van een parkinsonisme geïnccludeerd als ze ten minste 7 jaar de ziekte hadden en voldeden aan criteria over beperkingen in het functioneren (Hoehn en Yahr schaal >4 of

Schwab en England schaal van <50%). Bij deze deelnemers waren motorische symptomen vaak aanwezig, zoals ernstige bradykinesie (77%), loopstoornissen (67%), balansproblemen (56%) en spraakproblemen (43%). Ook niet-motorische klachten kwamen vaak voor. Meer dan de helft van de deelnemers had last van concentratie- en geheugenproblemen, vermoeidheid, obstipatie en problemen met plassen, zoals nachtelijk plassen. Problemen in het functioneren, gemeten met de Schwab en England score, correleerden het meest met motorische problemen en verminderd cognitief functioneren (gemeten met de mini-mental state examination; MMSE).

In **hoofdstuk 3** toonden we de prevalentie en bepalende factoren van neuropsychiatrische klachten bij de deelnemers van de CLaSP-studie. Zeshonderd-vijf-en-twintig mantelzorgers van deelnemers werden gevraagd naar neuropsychiatrische klachten, zoals depressie, psychose, angstklachten en gedragsproblemen. Hiervoor werd de 'Neuropsychiatric Inventory'-vragenlijst gebruikt. In totaal hadden 92.2% van de deelnemers last van ten minste één neuropsychiatrische klacht, met een gemiddelde van 3 symptomen per deelnemer. Klinische relevante neuropsychiatrische problemen waren vaak aanwezig, namelijk bij 75.5% van de deelnemers. De bepalende factoren verschilden per klacht, maar terugkerend herkende we als bepalende factoren in de modellen: de aanwezigheid van andere neuropsychiatrische klachten, onvermogen in zelfzorg in persoonlijke hygiëne taken, cognitieve beperkingen en slaperigheid overdag.

In **hoofdstuk 4** werd de prevalentie van orthostatische hypotensie gepresenteerd, gebaseerd op data van de 'Verpleeghuizen op weg naar integrale Parkinson-zorg'-studie (VIP). In 64 verpleeghuisbewoners was een bloeddrukmeting afgenomen volgens een protocol om orthostatische hypotensie vast te stellen (dit bestaat uit 3 metingen: 1. na 15 minuten liggen, 2. na 1 minuut staan, en 3. na 3 minuten staan). Ook was er met hulp van een gestandaardiseerde vragenlijst, uitgevraagd of bewoners last hadden van duizeligheid of flauwvallen. De gemeten prevalentie van orthostatische hypotensie was 51.6%, ongeveer gelijk verdeeld in mensen met en zonder symptomen. Daarnaast had nog eens 20.6% 'mogelijk symptomatische' orthostatische hypotensie, wat betekent dat we de bloeddrukdaling niet gemeten hadden, maar deelnemers wel passende klachten aangaven. Opvallend genoeg, hadden maar 2 mensen met Parkinson een diagnose van orthostatische hypotensie in het medisch dossier en werd medicamenteuze behandeling nauwelijks gegeven: vijf mensen kregen domperidon, één kreeg fludrocortison en niemand kreeg midodrine.

Optimaliseren van behandeling met advies van een bewegingsstoornissen-expert

In **Hoofdstuk 5** testten we de effectiviteit en haalbaarheid van een interventie die bestaat uit behandeladvies door een bewegingsstoornissen-expert. Één-en-negentig mensen met een late-fase parkinsonisme werden geïncludeerd en gerandomiseerde naar de interventie of de controlegroep volgens een 3:1 verhouding. Voor de interventiegroep werd een brief met adviezen van een bewegingsstoornissen-expert opgestuurd naar de behandelaar. Deze brief was opgesteld na een uitgebreid assessment door een onderzoeker. De controlegroep kreeg standaardzorg. Na 6 maanden werden mensen opnieuw onderzocht en de uitkomstmaten vastgesteld. Behandelaren volgden de adviezen ten minste gedeeltelijk op in 37 (64%) van de deelnemers. Er werden barrières voor het uitvoeren van de adviezen genoemd door behandelaren. De meest voorkomende barrières waren 1. de behandelvoorkeur van de patiënt kwam niet overeen met het advies (28%), 2. gebrek aan tijd (22%) en 3. geen verwachting op verbetering (19%). De 'intentie-tot-behandeling'-analyse toonde geen verschil in de primaire uitkomstmaat (algemeen dagelijks functioneren) tussen de interventiegroep en de controlegroep. Echter, er was wel een verbetering van de kwaliteit van leven zichtbaar in de interventiegroep. In de per-protocol analyse (waarbij de groepen werden samengesteld op basis van de mate waarin het behandeladvies was opgevolgd) toonde dezelfde bevindingen en aanvullend ook nog een verminderde toename van mentale problemen, grotere verbetering van Parkinson klachten en grotere toename van de dosis van de Parkinson medicatie in de interventiegroep.

Discussie

Door de beschreven onderzoeken is meer inzicht ontstaan in problemen in het functioneren bij late-fase parkinsonismen. Beperkingen in het functioneren hangen het meest samen met problemen in de motoriek en cognitieve problemen. Beide worden vaak gezien in de late fase van deze ziekten, want ze zijn bij meer dan de helft van de mensen met late-fase parkinsonisme in ernstige mate aanwezig. Met deze twee problemen is echter niet het hele verhaal over problemen in het functioneren verteld. In de onderzoeken werd tevens aangetoond dat nagenoeg alle deelnemers neuropsychiatrische problemen hebben en dat orthostatische hypotensie bij de helft van de mensen met Parkinson in het verpleeghuis voorkomt. Hoewel deze verschijnselen geen effect op het functioneren hebben dat onafhankelijk is van motoriek en cognitie, betekent dit niet, dat ze geen effect hebben. Ze kunnen namelijk een indirect effect hebben, doordat orthostatische hypotensie en neuropsychiatrische symptomen problemen in de behandeling van motorische of

cognitieve problemen veroorzaken en daarmee het functioneren belemmeren. Men weet al langer dat maximale controle van de motorische symptomen moeilijker haalbaar is als mensen snel bijwerkingen hebben als orthostatische hypotensie of psychotische klachten. Dat behandeling moeilijker is betekent niet dat het helemaal onmogelijk is. Experts zijn mogelijk beter in staat de behandeling te optimaliseren als er complicerende ziekteverschijnselen zijn.

In onze interventiestudie wordt het veelbelovende resultaat gevonden dat de kwaliteit van leven van mensen verbetert na expertadvies. Helaas werd er geen effect op het functioneren gezien. De voorlopige conclusie is hiermee dat de beste behandeling ter verbetering van het functioneren in de late-fase ziekte onduidelijk blijft. Wel worden er belangrijke aanknopingspunten gevonden voor een werkzame interventie. De belangrijkste les is dat optimalisatie van de behandeling meer vergt dan kennis van behandeling. Barrières op het niveau van attitude en gedrag werden het vaakst gezien, zoals het ervaren van een gebrek aan tijd en het hebben van een lage uitkomstverwachting. Ook betere afstemming met de patiënt lijkt noodzakelijk, aangezien dit de meest voorkomende barrière is.

Net als ieder onderzoek kennen ook deze onderzoeken beperkingen. Zo was er discussie over de selectie van deelnemers. De CLaSP-studie was opgezet om inclusief te zijn en mensen met atypische parkinsonisme konden hierdoor ook deelnemen. Dit roept de vraag op in hoeverre de gevonden resultaten zijn toe te schrijven aan subgroepen met atypische diagnoses. Voor de belangrijkste resultaten is een aanvullende analyse op enkel typische patiënten verricht en werden er geen andere resultaten gezien. De VIP-studie was selectief en liet enkel patiënten met de typische ziekte van Parkinson en een MMSE >18 deelnemen. Hierdoor werden atypische diagnoses en dementie uitgesloten terwijl de literatuur suggereert dat deze samenhangen met het voorkomen van orthostatische hypotensie. De gevonden prevalentie van orthostatische hypotensie zou dus een onderschatting kunnen zijn. In beide studies, CLaSP en VIP, zijn mensen die medicatie gebruikten niet uitgesloten van deelname. Dit zou het gevolg kunnen hebben dat het voorkomen van problemen wordt onderschat doordat klachten reeds adequaat behandeld zijn. Een beperking van beide studies zijn de problemen of volledige informatie te verzamelen. Vanaf het begin is ingezet op een geduldige verzameling van informatie, waarbij werd toegestaan dat deelnemers meerdere keren bezocht werden om een assessment compleet te maken. Desalniettemin kwam het voor dat er informatie miste door ziekteverschijnselen als vermoeidheid, concentratieproblemen en wearing-off. Tenslotte had de trial en de analyse naar orthostatische hypotensie een laag aantal

deelnemers. Dit lage aantal kan het risico op bias vergroten. Ook kan een lage aantal deelnemers het meten van een klein effect beperken en daarmee verklaren dat onze interventie geen effect liet zien op het functioneren van deelnemers. Ondanks het lage aantal deelnemers genereerde beide studies waardevolle inzichten die belangrijk zijn voor toekomstige interventie en onderzoeken.

Toekomstige interventies ter verbetering van de behandeling in de late-fase parkinsonismen moeten beter aansluiten bij de behandelvoorkeur voor de patiënt. Zowel in de ouderengeneeskunde als in die neurologie zijn goede voorbeelden beschikbaar van meer persoon-gerichte behandeling (te weten: shared-decision making, of collaborative goal planning). Als verbeteren van functioneren het doel is van de behandeling, dan kunnen behandelaren zicht richten op het verbeteren van de motoriek en de cognitie. Ook is het belangrijk dat behandelaren alert zijn op de 'verborgen' symptomen, zoals orthostatische hypotensie en neuropsychiatrische symptomen. Aangezien de herkenning van deze klachten moeilijk is en de behandeling vaak gecompliceerd is de rol van experts belangrijk. Maatschappelijk zijn er meerdere gunstige ontwikkelingen gaande ter verbetering van deze expertise. ParkinsonNet heeft een scholing ontwikkeld over palliatieve zorg voor Parkinson en steeds meer specialisten ouderengeneeskunde en verpleegkundig specialisten nemen deel aan ParkinsonNet. Daarnaast worden in de ouderengeneeskunde Parkinson-expertisecentra in de langdurige zorg ontwikkeld. Het opzetten van deze expertisecentra wordt ook aanbevolen in een recent rapport van KPMG in opdracht van het ministerie VWS. Een laatste goede ontwikkeling is ingegeven door de COVID-pandemie en betreft de toegenomen ervaring met zorg op afstand. Mogelijk kan expert-zorg toegankelijker worden door gebruik van telezorg. Toekomstig onderzoek doet er goed aan om aan te sluiten bij deze ontwikkelingen.

Toekomstig onderzoek naar de late-fase parkinsonismen zal innovatief moeten zijn om te slagen. Enkele voorbeelden van innovatieve onderzoeksmethoden die verkent kunnen worden voor late-fase parkinsonismen zijn 1. mixed-methods studies, waarbij kwalitatieve instrumenten de kwantitatieve metingen verrijken, 2. action research, waarbij belanghebbenden, zoals mensen met parkinsonisme of behandelaren, actief betrokken worden bij de interpretatie van resultaten en besluitvorming en 3. big data onderzoek, waarbij bestaande registratie databases worden benut om onderzoeksvragen te beantwoorden (en de patiënt niet verder belast hoeft te worden).

Conclusie

Dit proefschrift geeft inzicht in de rol van onderliggende ziekteverschijnselen in beperkingen in het functioneren bij mensen met late-fase parkinsonisme. Beperkingen in het functioneren associëren het sterkst met motorische en cognitieve problemen. Ook 'verborgen' niet-motorische verschijnselen komen vaak voor. Een pragmatische interventie verbeterde het functioneren van mensen met parkinsonisme niet, maar belangrijke lessen kunnen geleerd worden van deze interventiestudie om de zorg voor mensen met late-fase parkinsonismen te verbeteren.