

VU Research Portal

The impact of fatigue on daily activity in patients with Parkinson's disease

Elbers, G.M.H.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Elbers, G. M. H. (2016). *The impact of fatigue on daily activity in patients with Parkinson's disease*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

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

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

Take down policy

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

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

De invloed van vermoeidheid op dagelijkse activiteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Samenvatting

De ziekte van Parkinson is na de ziekte van Alzheimer de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening. Zowel motorische als niet-motorische symptomen leiden tot beperkingen in functie, activiteit en kwaliteit van leven. Naar schatting klaagt meer dan 50% van de patiënten met de ziekte van Parkinson over vermoeidheid. Van deze patiënten geeft een derde vermoeidheid als een van de meest beperkende symptomen aan. Ondanks eerder wetenschappelijk onderzoek blijft de invloed van vermoeidheid op kwaliteit van leven en dagelijkse activiteiten onduidelijk. Evenmin is duidelijk hoe vermoeidheid het beste is te meten en te behandelen bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Hoofdstuk 1 schetst de aanleiding en vat de drie hoofdoelstellingen van dit proefschrift samen. De eerste doelstelling was het onderzoeken van de longitudinale relaties tussen enerzijds vermoeidheid, en anderzijds kwaliteit van leven en daadwerkelijk uitgevoerde fysieke activiteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Daarnaast is een multivariabel logistisch regressiemodel ontwikkeld voor het voorspellen van loopvaardigheid buitenshuis. De tweede doelstelling van dit proefschrift was het onderzoeken van de klinimetrische eigenschappen van vragenlijsten die worden gebruikt om subjectief ervaren vermoeidheid te meten bij patiënten met de ziekte van Parkinson. De laatste doelstelling was het systematisch verzamelen en samenvatten van de bestaande literatuur over het effect van farmacologische en niet-farmacologische behandelingen op vermoeidheid bij de ziekte van Parkinson.

Voor de analyses in **Hoofdstuk 2, Hoofdstuk 3, Hoofdstuk 4 en Hoofdstuk 6** is gebruik gemaakt van prospectief gemeten data uit het 'Rescue onderzoek' ('Rehabilitation in Parkinson's disease: strategies for cueing'). Dit onderzoek werd mogelijk gemaakt door een subsidie, verkregen binnen het vijfde kaderprogramma van de Europese Commissie. Binnen het 'Rescue consortium' werkten drie Europese universiteiten samen, te weten de Universiteit van Northumbria, Newcastle upon Tyne (Groot-Brittannië), de Katholieke Universiteit Leuven (België) en het VU Medisch Centrum in Amsterdam (Nederland). In dit onderzoek – met vier herhaalde metingen over drie maanden – zijn de effecten van cueing training bij 153 patiënten met ziekte van Parkinson onderzocht. Om zicht te krijgen op de samenhang in de tijd tussen vermoeidheid enerzijds en kwaliteit van leven en fysieke activiteit anderzijds, is gebruik gemaakt van longitudinale regressie methoden.

In **Hoofdstuk 2** is de longitudinale associatie tussen vermoeidheid en kwaliteit van leven onderzocht. In deze studie hebben we gebruik gemaakt van metingen op baseline,

na drie, zes en twaalf weken. Bij 153 patiënten met de ziekte van Parkinson is de kwaliteit van leven gemeten met behulp van de Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39). Vermoeidheid is vastgesteld aan de hand van de Multidimensional Fatigue Inventory (MFI). De associaties van tijdsafhankelijke en tijdsonafhankelijke factoren met kwaliteit van leven zijn met behulp van random coëfficiënt analyses onderzocht. Vermoeidheid bleek significant geassocieerd te zijn met een verminderde kwaliteit van leven ($\beta = 0,24$, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) = 0,18 tot 0,30). Na correctie voor depressie en angst nam de longitudinale associatie tussen vermoeidheid en kwaliteit van leven af met respectievelijk 30,0% en 24,1%. Na correctie voor depressie, angst en alle overige gemeten potentiële confounders (ritmische cueing training, leeftijd, geslacht, burgerlijke staat, ziekte duur, ziekte ernst, motorische beperkingen, cognitie, en medicatie gebruik) bleef vermoeidheid statistisch significant geassocieerd met een verminderde kwaliteit van leven ($\beta = 0,12$, 95% BI = 0,06 tot 0,18, $r^2 = 2,3\%$). Deze resultaten suggereren dat vermoeidheid bij patiënten met de ziekte van Parkinson bijdraagt aan een verminderde kwaliteit van leven. Echter, deze unieke bijdrage van vermoeidheid voor kwaliteit van leven is klein en de relatie tussen vermoeidheid en kwaliteit van leven werd verstoord door depressie en angst. Dit geeft mogelijk aan dat patiënten met de ziekte van Parkinson naast vermoeidheid ook op onderliggende depressie en angststoornissen moeten worden gescreend.

Hoofdstuk 3 presenteert een studie waarin we de longitudinale associatie tussen vermoeidheid en daadwerkelijk uitgevoerde fysieke activiteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson onderzochten. Wij hebben gebruik gemaakt van metingen op baseline, na drie, zes en twaalf weken. Er is een draagbare activiteitenmonitor gebruikt voor het meten van fysieke activiteit. Fysieke activiteit is gedefinieerd als het percentage dynamische activiteit tijdens een meetsessie. De MFI is toegepast voor het meten van vermoeidheid. De longitudinale associaties van tijdsafhankelijke en tijdsonafhankelijke factoren met fysieke activiteit zijn met random coëfficiënt analyses onderzocht. Vermoeidheid was significant geassocieerd met fysieke activiteit. Vermoeide patiënten waren minder fysiek actief ($\beta = -0,099$, standaard fout (SE) = 0,032, $p = 0,002$). De gevonden longitudinale associatie werd niet beïnvloed door de interventie (ritmische cueing training), leeftijd, geslacht, burgerlijke staat, ziekte duur, ziekte ernst, motorische beperkingen, cognitie, angst en medicatie gebruik. Echter, na correctie voor depressie nam de regressiecoëfficiënt tussen vermoeidheid en activiteit met 22,2% toe. Dit suggereert dat depressie een mogelijke confounder is in de relatie tussen vermoeidheid en daadwerkelijk uitgevoerde fysieke activiteit. Na correctie voor alle gemeten potentiële confounders bleef vermoeidheid statistisch significant geassocieerd met fysieke activiteit ($\beta = -0,092$, SE = 0,037, $p = 0,013$, $r^2 = 2,0\%$). De

resultaten laten zien dat patiënten met de ziekte van Parkinson die meer vermoeid zijn, ook minder fysiek actief zijn. Echter, de verklaarde variantie door vermoeidheid is klein. Dit doet vermoeden dat vermoeidheid bij patiënten met de ziekte van Parkinson slechts gering bijdraagt aan het complexe geheel van factoren dat de mate van fysieke activiteit bepaalt.

In **Hoofdstuk 4** is een multivariabel logistisch regressiemodel ontwikkeld voor het voorspellen van loopvaardigheid buitenshuis. Loopsnelheid, leeftijd, geslacht, burgerlijke staat, ziekte duur, ziekte ernst, motorische beperkingen, balans, 'freezing', valangst, eerdere valincidenten, cognitie, vermoeidheid, angst en depressie zijn onderzocht voor hun bijdrage aan het predictiemodel. We hebben gebruik gemaakt van de baseline metingen uit het 'Rescue onderzoek'. Bij 153 patiënten met de ziekte van Parkinson is het lopen buitenshuis geëvalueerd met de mobiliteit-items van de 'Nottingham Extended Activities of Daily Living Index' (NEAI). Bij dit meetinstrument worden items gescoord variërend van 0 (in geheel niet) tot 3 (zelfstandig makkelijk). Patiënten die 3 punten scoorden op item 1 ('Heeft u buiten rond gewandeld?') en item 5 ('Heeft u de weg overgestoken?') zijn beschouwd als patiënten die in staat zijn om buitenshuis te lopen. Loopsnelheid is gemeten met de zes of tien meter looptest. Zeventig patiënten zijn geclassificeerd als loper buitenshuis (46%). Een loopsnelheid van 0,88m/s of sneller voorspelde 70% van de patiënten correct als loper buitenshuis. Het multivariabele regressiemodel, met loopsnelheid en valangst als significante determinanten, voorspelde 78% van de patiënten correct als loper buitenshuis. De gevonden resultaten tonen aan dat loopsnelheid een valide voorspeller is voor loopvaardigheid buitenshuis bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Mogelijk kan een revalidatieprogramma gericht op het verbeteren van loopsnelheid en het verminderen van valangst het buitenshuis lopen bij patiënten met de ziekte van Parkinson verbeteren.

Hoofdstuk 5 presenteert een systematisch literatuur overzicht waarin de klinimetrische eigenschappen van vermoeidheidsvragenlijsten zijn onderzocht. Hiervoor is tot november 2010 in MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL en SPORTdiscus gezocht naar studies die vermoeidheidsvragenlijsten hebben gevalideerd bij patiënten met multiple sclerose, met de ziekte van Parkinson of bij patiënten na een beroerte. Voor het vaststellen van methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies en de criteria waaraan een meetinstrument moest voldoen, hebben we de 'Consensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments' (COSMIN) gebruikt. Achtendertig van de in totaal 5.336 gevonden studies voldeden aan de selectiecriteria om te worden geïncludeerd in de systematische review. Bij deze studies zijn 31

verschillende vermoeidheidsvragenlijsten onderzocht. Van de vermoeidheidsvragenlijsten die zijn gevalideerd voor patiënten met multiple sclerose vonden we een goede interne consistentie en structurele validiteit voor de multidimensionele Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions (FSMC) en een goede betrouwbaarheid en structurele validiteit voor de Unidimensional Fatigue Impact Scale (UFIS) ('moderate level of evidence'). De Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subschaal (FACIT-F) en de Fatigue Severity Scale (FSS) lijken geschikt voor het unidimensioneel meten van vermoeidheid bij patiënten met de ziekte van Parkinson en de Profile of Mood States Fatigue subschaal (POMS-F) bij patiënten na een beroerte. Geen van de multidimensionele vragenlijsten was adequaat gevalideerd voor patiënten met de ziekte van Parkinson of voor patiënten na een beroerte. Bij het interpreteren van de resultaten van de systematische review is enige voorzichtigheid geboden omdat het wetenschappelijk bewijs voor de meeste onderzochte klinimetrische eigenschappen als 'limited level of evidence' werd geclassificeerd. Daar komt bij dat we nauwelijks studies vonden waarin de absolute meetfout, responsiviteit en de interpretatie van de verschillende vermoeidheidsvragenlijsten zijn onderzocht.

In **Hoofdstuk 6** hebben we de COSMIN taxonomie gebruikt om de interne consistentie, betrouwbaarheid, meetfout, structurele validiteit en vloer- en plafondeffecten van de MFI te onderzoeken. De MFI is een vragenlijst die vijf dimensies van vermoeidheid (algemene vermoeidheid, fysieke vermoeidheid, verminderde activiteit, mentale vermoeidheid en verminderde motivatie) meet. Honderd-drie-en-vijftig patiënten met de ziekte van Parkinson die deelnamen aan het 'Rescue onderzoek', hebben op baseline en na drie weken de MFI ingevuld. Cronbach's α van de MFI totaalscore en alle subschalen varieerden van 0,74 (subschaal verminderde motivatie) tot 0,92 (MFI totaalscore). De intraclass-correlatiecoëfficiënten (ICC) varieerden van ICC = 0,65 voor de subschaal mentale vermoeidheid tot ICC = 0,81 voor de subschaal fysieke vermoeidheid. De kleinst mogelijke meetfouten varieerden van 6 punten voor de subschalen fysieke vermoeidheid en verminderde motivatie tot 24 punten voor de MFI totaalscore. Bland en Altman analyses toonden geen systematische verschillen aan tussen de twee metingen. We vonden een vloereffect voor de MFI-subschaal mentale vermoeidheid en een plafondeffect voor de subschalen fysieke vermoeidheid en verminderde activiteit. In tegenstelling tot de originele 5-factorenstructuur van de MFI, resulteerde de exploratieve factor analyse (principale componenten analyse) in een 4-factorenmodel. De eerste factor werd geïnterpreteerd als een combinatie van de dimensies algemene vermoeidheid en fysieke vermoeidheid. De overige drie factoren waren respectievelijk: verminderde activiteit, mentale vermoeidheid en verminderde motivatie. De resultaten tonen aan dat de MFI een betrouwbaar en valide instrument is

om vermoeidheid te meten bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Echter, het blijft onduidelijk of de meetfout het adequaat vaststellen van klinisch relevante verschillen in de weg staat. Verder is het niet duidelijk of de vijf voorgestelde MFI-subschalen de verschillende aspecten van vermoeidheid valide meten. De 4-factorenstructuur laat zien dat de subschaal algemene vermoeidheid, die vaak wordt gebruikt om een globale indicatie van vermoeidheid te krijgen, voornamelijk fysieke aspecten van vermoeidheid meet. Dit suggereert dat deze subschaal geen valide afspiegeling is van alle dimensies die worden gemeten met de MFI. Echter, de gevonden 4-factorenstructuur moet in toekomstig onderzoek worden bevestigd. Ook is verder onderzoek wenselijk naar de responsiviteit en de interpretatie van scores van de MFI bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Hoofdstuk 7 presenteert een Cochrane Review waarin het effect van farmacologische en niet-farmacologische interventies op vermoeidheid bij patiënten met de ziekte van Parkinson is onderzocht. Hiervoor zijn, tot december 2013, de elektronische databestanden CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, PEDro en de WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal doorzocht op gepubliceerde gerandomiseerde effectstudies. Elf van de in totaal 1.136 gevonden studies voldeden aan de selectie criteria om te worden geïncludeerd in de systematische review. In totaal includeerden deze studies 1.817 patiënten met de ziekte van Parkinson. In negen studies is het effect onderzocht van medicatie (levodopa-carbidopa, memantine, rasagiline, cafeïne, methylfenidaat, modafinil en doxepin) en in twee studies is gekeken naar het effect van oefentherapie op vermoeidheid. We vonden 'low quality evidence' dat doxepin de impact van vermoeidheid op algemeen dagelijkse activiteiten en de ernst van vermoeidheid vermindert (één studie, $N = 12$, gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) = -1,50, 95% BI = -2,84 tot -0,15). Een andere gecontroleerde studie toonde aan dat rasagiline fysieke vermoeidheid significant vermindert, of de achteruitgang in fysieke vermoeidheid vertraagt ('high quality evidence', $N = 1.176$, SMD = -0,27, 95% BI = -0,39 tot -0,16, $I^2 = 0\%$). Na pooling vonden wij geen bewijs dat oefentherapie bij patiënten met de ziekte van Parkinson de impact van vermoeidheid op ADL of de ernst van vermoeidheid, significant vermindert (twee studies, $N = 57$, SMD = -0,45, 95% BI = -1,21 tot 0,32, $I^2 = 44\%$). Gebaseerd op het huidige bewijs, kunnen we geen eenduidige aanbevelingen doen voor de behandeling van vermoeidheid bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Doxepin vermindert mogelijk de impact en de ernst van vermoeidheid, en rasagiline is mogelijk effectief bij het verminderen van fysieke vermoeidheid bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Deze bevindingen moeten echter in toekomstige hoogwaardige gecontroleerde studies worden bevestigd. Omdat depressie mogelijk het effect van behandeling op ervaren vermoeidheid

beïnvloedt, moeten patiënten met de ziekte van Parkinson naast vermoeidheid ook worden gescreend op onderliggende depressieve stoornissen.

In **Hoofdstuk 8** bediscussiëren wij de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift en presenteren we aanbevelingen voor de klinische praktijk en toekomstig wetenschappelijk onderzoek. Ondanks dat patiënten met de ziekte van Parkinson vaak vermoeid zijn, tonen de resultaten in dit proefschrift aan dat vermoeidheid nauwelijks is geassocieerd met ervaren kwaliteit van leven en dagelijkse fysieke activiteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson. De gevonden longitudinale samenhang tussen enerzijds vermoeidheid en anderzijds kwaliteit van leven en fysieke activiteit werd beïnvloed door stemmingsstoornissen. Dit doet vermoeden dat voor patiënten met vermoeidheidsklachten ook een screening wenselijk is op mogelijk onderliggende depressie en angststoornissen. De vertekening van de longitudinale associatie tussen vermoeidheid en fysieke activiteit door depressie suggereert een mogelijk disfunctioneren van het neurobiologische stress systeem in de aanpassing op en herstel van fysieke activiteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Daarom dienen onderliggende stemmings- en slaapstoornissen te worden behandeld voordat patiënten deelnemen aan een oefenprogramma dat gericht is op het vergroten van de inspanningscapaciteit.

De resultaten in **Hoofdstuk 5** en de exploratieve factor analyse in **Hoofdstuk 6** laten zien dat de structurele validiteit van de huidige vragenlijsten die vermoeidheid meten bij patiënten met de ziekte van Parkinson, niet adequaat is. Idealiter zouden bestaande vragenlijsten via item response theorie (IRT) methoden moeten worden aangepast. Dit biedt ook de mogelijkheid om IRT-gekalibreerde 'item-banks' te ontwikkelen zodat een meer valide en precieze meting van vermoeidheid is vast te stellen.

Op basis van het huidig wetenschappelijk bewijs kunnen we geen eenduidige aanbevelingen doen voor de behandeling van vermoeidheid bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Een revalidatieprogramma dat medicatie en oefen therapie combineert, leidt mogelijk tot een grotere reductie van vermoeidheid dan medicatie óf oefen therapie alleen. Echter, het effect van deze multimodale programma's op vermoeidheid bij patiënten met de ziekte van Parkinson moet eerst in kwalitatief goede studies worden onderzocht. Patiëntkarakteristieken zoals onderliggende depressie, angststoornissen en andere factoren die bijdragen aan kwaliteit van leven en fysieke activiteit moeten wellicht eerst gescreend en, waar nodig, worden behandeld, voordat men overgaat tot het behandelen van vermoeidheid zelf bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

