



Het effect van interventies voor valpreventie bij personen met de ziekte van Parkinson?

Referentie

Allen NE, Canning CG, Almeida LR, et al. Interventions for preventing falls in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2022, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD011574.pub2

Duiding

Lotte Verbeke^{a,b}, Koen Milisen^{a,b,c}, Ellen Vlaeyen^{a,b,d}
a Expertisecentrum Val- en fractuurpreventie Vlaanderen; b Academisch Centrum voor Verpleeg- en Vroedkunde, Departement Maatschappelijke Gezondheidszorg en Eerstelijnszorg, KU Leuven; c Dienst Geriatrie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven; d Onderzoeksgroep Zorg en Ethiek, Faculteit Geneeskunde en Levenswetenschappen, Universiteit Hasselt. Geen belangenvermenging met het onderwerp (allen)

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met de ziekte van Parkinson de effectiviteit van interventies voor valpreventie in vergelijking met een controlegroep (gebruikelijke zorg, interventies waarvan men aanneemt dat ze geen effect hebben op vallen zoals *sham* oefeningen, placebomedicatie) op het aantal valincidenten en het aantal personen dat minstens eenmaal valt?

Achtergrond

Valincidenten hebben een belangrijke impact op de kwaliteit van leven van zowel de persoon die valt als zijn omgeving (1,2) en gaan gepaard met stijgende zorgkosten (3,4). In 2020 besprak Minerva een systematische review van de Cochrane Collaboration die aantoonde dat zowel multicomponente als multifactoriële interventies het aantal valincidenten per persoon per jaar verminderen bij thuiswonende ouderen (5,6). Bij personen met de ziekte van Parkinson ligt het aantal valincidenten twee keer zo hoog in vergelijking met de algemene oudere bevolking: 60% van de personen met Parkinson valt jaarlijks en twee derde hiervan zelfs meermaals per jaar (7-11). Daarnaast worden valpartijen bij hen vaker geassocieerd met valgerelateerde letsels (3,12,13). Zo ligt de incidentie van heupfracturen bij personen met Parkinson twee (14) tot vier (12) keer zo hoog als bij ouderen met dezelfde leeftijd zonder Parkinson. Vandaar het belang om te zoeken naar effectieve interventies om het aantal valincidenten bij patiënten met de ziekte van Parkinson in te dijken (15).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Movement Disorders Group Trial Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, CINAHL, PsycINFO, AMED, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), ClinicalTrials.gov, World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform
- referentielijsten van relevante artikels, Science Citation Index Cited Reference Search, contacteren van auteurs, om bijkomende studies te identificeren
- nakijken van geïncludeerde studies in Cochrane Reviews over interventies ter preventie van vallen bij thuiswonende ouderen en ouderen in zorginstellingen en ziekenhuizen, om subgroepen van personen met Parkinson te identificeren

- tot 13 oktober 2021
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) en quasi-gerandomiseerde studies, inclusief clustergerandomiseerde en crossover studies, die het effect onderzochten van interventies voor valpreventie bij personen met idiopathische ziekte van Parkinson (gediagnosticeerd op basis van de UK Parkinson's Disease Brain Bank criteria (16) of de klinische presentatie) in vergelijking met een controlegroep (gebruikelijke zorg, interventies waarvan men aanneemt dat ze geen effect hebben op vallen zoals *sham* oefeningen, placebomedicatie)
- exclusiecriteria: abstracts van studies, studies waarbij de interventie gericht was op het verminderen van vallen als gevolg van een syncope, studies die vallen niet als primaire uitkomstmaat hadden
- uiteindelijke inclusie van 32 gerandomiseerde studies, waarvan één clustergerandomiseerde studie; 25 studies (2 700 deelnemers) onderzochten het effect van oefeninterventies, 3 studies (242 deelnemers) het effect van cholinesterase-inhibitoren, 1 studie (53 deelnemers) het effect van educatie en drie studies (375 deelnemers) het effect van een combinatie van oefeningen en educatie; de meeste oefeninterventies (N=34) bestonden uit gang-, evenwichts- en functionele oefeningen, met daarnaast weerstandsoefeningen (N=3), tai chi-oefeningen (N=2), flexibiliteitsoefeningen (N=1) en specifieke fysiotherapie voor Parkinson (N=2); de duur van de oefeninterventies varieerde van 6-26 weken (gemiddeld 11,3 (SD 6,9) weken); de farmacologische studies vergeleken donepezil en rivastigmine met een placebo gedurende respectievelijk zes weken en acht tot twaalf maanden.

Bestudeerde populatie

- 3 370 (18 tot 699 per studie) volwassenen, gemiddeld 57,2 tot 73,7 jaar oud, 0 tot 62% vrouwen, gerekruteerd in het Verenigd Koninkrijk (N=6), Australië (N=5), Italië (N=7), Verenigde Staten (N=6), China (N=2), Hong Kong (N=2), Nieuw-Zeeland (N=1), meerdere landen (Israël, België, VK, Italië, Nederland (N=1), Nederland (N=1), Iran (N=1), met idiopathische ziekte van Parkinson in een voornamelijk mild tot matig gevorderd stadium (meer gevorderd stadium in de farmacologische studies); de meeste studies sloten personen met verminderde cognitie (meestal MMSE <24) uit.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: aantal valincidenten, aantal vallers (aantal personen met minstens één valpartij)
- secundaire uitkomstmaten: valgerelateerde fracturen, kwaliteit van leven, ongewenste effecten, kosten en kosteneffectiviteit van de interventies
- subgroepanalyses voor valrisico bij aanvang, ernst van ziekte van Parkinson, type oefeninterventie, al dan niet gesuperviseerde oefeninterventie
- sensitiviteitsanalyses met verwijdering van studies met hoog risico van bias, met verwijdering van studies die de primaire uitkomstmaat slechts minder dan 3 maanden bestudeerden, met verwijdering van studies die verantwoordelijk zijn voor een hoge statistische heterogeniteit ($I^2 > 50\%$).

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - statistisch significante daling van het aantal valincidenten met oefeninterventies versus controlegroep (rate ratio 0,74 met 95% BI van 0,63 tot 0,87; N=12, n=1 456; $I^2=30\%$; GRADE matig); geen verschil in aantal vallers tussen oefeninterventies en controlegroep (N=9, n=932; GRADE matig)

- statistisch significante daling van het aantal valincidenten met cholinesterase-inhibitoren (rivastigmine of donepezil) versus placebo (rate ratio 0,50 met 95% BI van 0,44 tot 0,58; N=3, n=229; I²=3%; GRADE laag); geen verschil in aantal vallers tussen medicatie en placebo (N=3, n=230; GRADE zeer laag)
- statistisch significante toename van het aantal vallers met educatie versus controlegroep (RR 10,89 met 95% BI van 1,26 tot 94,03; N=1, n=53; GRADE zeer laag)
- geen verschil in aantal valpartijen en in aantal vallers tussen de combinatie educatie en oefeninterventie versus controlegroep
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant effect van oefeninterventies in vergelijking met controlegroep op valgerelateerde fracturen (GRADE zeer laag) en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (GRADE laag); verschil in ongewenste effecten en kosteneffectiviteit kan niet worden ingeschat door tekort aan gegevens
 - meer niet-fatale ongewenste effecten met cholinesterase-inhibitoren versus placebo (rate ratio 1,60 met 95% BI van 1,28 tot 2,01; N=2, n=175, I²=16%; GRADE laag); geen tot mogelijk kleine winst in gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit met medicatie (GRADE zeer laag); verschil in valgerelateerde fracturen en kosteneffectiviteit kon niet worden ingeschat door gebrek aan gegevens
 - geen verschil in valgerelateerde fracturen (GRADE zeer laag) en geen tot mogelijk kleine winst in gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (GRADE zeer laag) tussen combinatie van educatie en oefeningen versus controle.

Besluit van de auteurs

Oefeninterventies verminderen waarschijnlijk het aantal valincidenten en het aantal vallers bij personen met milde tot matige ziekte van Parkinson. Cholinesterase-inhibitoren verminderen mogelijk het aantal valincidenten, maar het effect op het aantal vallers is onzeker. De beslissing om deze medicatie te gebruiken moet afgewogen worden tegenover het risico van voornamelijk milde en voorbijgaande ongewenste effecten die niet gerelateerd zijn aan vallen. Verder onderzoek in de vorm van grootschalige en methodologisch sterke RCT's is nodig om de relatieve impact van verschillende soorten oefeningen en verschillende niveau's van supervisie op valincidenten te bepalen, en hoe dit kan worden beïnvloed door ziekte-ernst. Verder onderzoek is bovendien vereist om de bewijskracht van het effect van medicatie te verhogen en het effect van educatie, alleen of in combinatie met oefeningen, verder te exploreren.

Financiering van de studie

Deze studie is niet gefinancierd.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs melden geen belangenconflicten; auteurs van studies opgenomen in deze review waren niet betrokken bij de studietoets, of risk-of-bias-bepaling van studies waar ze zelf aan meewerkten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review werd uitgevoerd volgens het *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (17). Voor de rapportering van de zoekresultaten gebruikte men een PRISMA-flowchart. Er werd systematisch gezocht in verschillende databanken door twee onafhankelijke reviewers. Onderzoekers van nog lopende studies werden gecontacteerd. Ook wanneer er studiegegevens ontbraken, contacteerde men de auteurs. Een derde onderzoeker werd voor het selecteren van studies aangeduid om meningsverschillen op te lossen of om belangenvermenging te voorkomen wanneer één van de reviewers zelf betrokken was bij de gevonden RCT. De bepaling van *risk of bias* gebeurde op een gelijkaardige manier. Alle studies hadden een onduidelijk *risk of bias* met betrekking tot minstens 1 domein. Het ging voornamelijk om bias op vlak van 'blinding

van deelnemers en personeel' (performance bias) en 'blinding van beoordelaars' (detectiebias). Men voerde sensitiviteitsanalyses uit die rekening hielden met het risico van bias van de geïnccludeerde studies. Voor de meeste sensitiviteitsanalyses waren de resultaten niet verschillend met de primaire analyse, wat de robuustheid van de gepoolde resultaten aantoont. Het statistisch significante effect van oefeninterventies op valincidenten verdween wel na verwijdering van studies met hoog of onduidelijk risico van bias op vlak van randomisatieprocedure en blinding van beoordelaars. Na verwijdering van studies met hoog risico van bias zag men in een andere sensitiviteitsanalyse wel een statistisch significante daling in het aantal vallers met medicatie (rate ratio 0,31 met 95% BI van 0,12 tot 0,78; N=1; n=81). En na verwijdering van studies met hoog/onduidelijk risico van bias op vlak van blinding van beoordelaars zag men wel een statistisch significante daling in aantal valincidenten met de combinatie educatie en oefeningen (rate ratio 0,24 met 95% BI van 0,10 tot 0,61; N=1; n=196). Daarnaast zag men na verwijdering van studies die verantwoordelijk waren voor de hoge statistische heterogeniteit ook een statistisch significante afname in aantal valincidenten met de combinatie educatie en oefeningen (rate ratio 0,24 met 95% BI 0,10 tot 0,61; N=1; n=196). Op basis van dit alles besloten de auteurs daarom tot een verlaging van de zekerheid van het bewijs voor de resultaten van medicatie op vlak van aantal vallers en van de combinatie educatie en oefeningen op aantal valincidenten.

Beoordeling van de resultaten

Men zag alleen met oefeninterventies en met cholinesterase-inhibitoren een statistisch significante daling in aantal valincidenten. Hierbij ging het om een relatieve reductie van 26% (met oefeninterventie) tot 50% (met medicatie) in vergelijking met een controlegroep. Alleen met educatie zag men een statistisch significante daling in het aantal vallers. De bewijskracht van deze resultaten is echter matig tot zeer laag wanneer we onder andere rekening houden met een hoog of onduidelijk risico van bias voor verschillende domeinen (zie de resultaten van de sensitiviteitsanalyses in de vorige paragraaf). In subgroepanalyses hield men rekening met de mogelijke invloed van valrisico bij aanvang van de interventie. Er kon echter geen verschil in effect tussen personen met een hoog versus laag valrisico bij aanvang van de interventie aangetoond worden. De meeste oefeninterventies bestonden uit gang-, evenwichts- en functionele oefeningen. Er waren onvoldoende studies die alternatieve therapieën zoals tai chi, *cueing* of andere specifieke oefenvormen voor de ziekte van Parkinson bestudeerden om hierover een uitspraak te doen. Oefenprogramma's met volledige supervisie hadden wel een beter resultaat dan deze met gedeeltelijke supervisie. Zo zag men een grotere daling in aantal valincidenten bij gesuperviseerde oefeninterventies (rate ratio 0,56 met 95% BI van 0,41 tot 0,77; N=5; n=373; I²=21%) ten opzichte van niet-gesuperviseerde oefeninterventies (rate ratio 0,85 met 95% BI van 0,75 tot 0,97; N=7; n=1 083; I²=0%). Voorts stelde men ook vast dat oefenprogramma's mogelijk het aantal valincidenten verminderden bij deelnemers met een mild tot matig gevorderd stadium van de ziekte, maar anderzijds verhoogden bij deelnemers met een ernstige vorm van de ziekte van Parkinson. Hieruit zouden we dus kunnen besluiten dat een oefenprogramma, liefst onder supervisie, kan worden ingezet om valincidenten te voorkomen bij personen met de ziekte van Parkinson in een vroeg stadium van de ziekte. Naast het feit dat deze hypothese verder onderzocht moet worden, vormt dit ook een uitdaging voor de klinische praktijk omdat de meeste mensen met de ziekte van Parkinson zich pas aanmelden voor oefenprogramma's in een verder gevorderd ziektestadium, wanneer er vaak sprake is van cognitieve beperkingen en herhaaldelijke valincidenten.

De deelnemers in de farmacologische studies hadden een slechtere cognitie en bevonden zich in een verder gevorderd ziektestadium dan de deelnemers in andere studies. Dit kan mogelijk verklaren waarom men geen effect op het aantal vallers kon aantonen. Er is wel een lage bewijskracht voor een positief effect van cholinesterase-inhibitoren op het aantal valincidenten vergeleken met placebo. Dit effect moet men wel afwegen tegenover een verhoogd risico van ongewenste effecten. De meeste ongewenste effecten waren echter licht en van voorbijgaande aard (bijvoorbeeld spierpijn, gewrichtspijn, veranderingen in bloeddruk). Door de lage kwaliteit van het bewijs kunnen we uit deze systematische review ten slotte niets besluiten over het effect van educatie of educatie in combinatie met een oefenprogramma op het valrisico en het aantal valincidenten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het Expertisecentrum Val- en fractuurpreventie Vlaanderen heeft richtlijnen ontwikkeld rond val- en fractuurpreventie in de thuissetting en in woonzorgcentra (18). Ook biedt men het Otago-oefenprogramma aan dat werd aangepast aan de Vlaamse context (VI-Otago) en een bewezen effect heeft op het verminderen van het aantal valincidenten (19). In deze richtlijnen wordt een multifactoriële benadering, waar beweging een onderdeel van uitmaakt, sterk aanbevolen. Deze richtlijnen zijn echter niet specifiek voor personen met de ziekte van Parkinson.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont aan dat oefeninterventies bij personen met idiopathische ziekte van Parkinson in een mild tot matig gevorderd stadium een positief effect hebben op het aantal valincidenten maar niet op het aantal valls (matige bewijskracht). Ook met cholinesterase-inhibitoren zag men een daling van het aantal valincidenten, maar niet van het aantal valls. De bewijskracht hiervoor was echter laag tot zeer laag en het gunstige effect moet bovendien afgewogen worden tegenover een toename van het aantal milde ongewenste effecten. Het is nog onduidelijk wat het effect is van educatie of educatie in combinatie met oefeningen op het valrisico bij personen met de ziekte van Parkinson.

Referenties

1. Rascol O, Perez-Lloret S, Damier P, et al. Falls in ambulatory non-demented patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2015;122:1447-55. DOI: 10.1007/s00702-015-1396-2
2. Soh SE, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:1-9. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2010.08.012
3. Paul SS, Harvey L, Canning CG, et al. Fall-related hospitalization in people with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2017;24:523-9. DOI: 10.1111/ene.13238
4. Pressley JC, Louis ED, Tang MX, et al. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in Parkinsonism. *Neurology* 2003;60:87-93. DOI: 10.1212/wnl.60.1.87
5. Vlaeyen E, Milisen K. Effectiviteit van multicomponente en multifactoriële interventies voor valpreventie bij thuiswonende ouderen: een update. *Minerva Duiding* 15/07/2020.
6. Hopewell S, Adedire O, Copsy BJ, et al. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD012221.pub2
7. Allen NE, Schwarzel AK, Canning CG. Recurrent falls in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsons Dis* 2013;2013:906274. DOI: 10.1155/2013/906274
8. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, et al. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248:950-8. DOI: 10.1007/s004150170047
9. Latt MD, Lord SR, Morris JG, Fung VS. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1280-9. DOI: 10.1002/mds.22561
10. Paul SS, Canning CG, Sherrington C, et al. Three simple clinical tests to accurately predict falls in people with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:655-62. DOI: 10.1002/mds.25404
11. Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1892-1900. DOI: 10.1002/mds.21598
12. Walker RW, Chaplin A, Hancock RL, et al. Hip fractures in people with idiopathic Parkinson's disease: incidence and outcomes. *Mov Disord* 2013;28:334-40. DOI: 10.1002/mds.25297
13. Wielinski CL, Erickson-Davis C, Wichmann R, et al. Falls and injuries resulting from falls among patients with Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2005;20:410-5. DOI: 10.1002/mds.20347
14. Kalilani L, Asgharnejad M, Palokangas T, Durgin T. Comparing the incidence of falls/fractures in Parkinson's disease patients in the US population. *PLOS One* 2016;11:e0161689. DOI: 10.1371/journal.pone.0161689
15. Allen NE, Canning CG, Almeida LR, et al. Interventions for preventing falls in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD011574.pub2

16. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease; a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 199;181-4. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181
17. Higgins J, Thomas J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 6.4, 2023. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
18. Milisen K, Leysens G, Vanaken D, et al. Vlaamse richtlijn 'Valpreventie bij thuiswonende ouderen' 2017. www.valpreventie.be en www.ebmpracticenet.be 2017.
19. Yang Y, Wang K, Liu H. The impact of Otago exercise programme on the prevention of falls in older adult: A systematic review. *Front Public Health* 2022;10:953593. DOI: 10.3389/fpubh.2022.953593