

# Vermindert een multicomponente interventie cognitieve achteruitgang bij ouderen?

## Achtergrond

Observationele studies tonen een verband tussen beïnvloedbare vasculaire en levensstijl-gerelateerde risicofactoren en het ontstaan van cognitieve stoornissen. Zo is wereldwijd naar schatting een derde van alle gevallen van Alzheimer gelinkt aan beïnvloedbare factoren<sup>1</sup>. Deze vaststelling zet de deur open voor preventieve maatregelen. Men zag echter meestal geen effect in studies met enkelvoudige preventiestrategieën<sup>2</sup>. Alleen voor cognitieve training en/of fysieke activiteit konden kleinere studies van korte duur een positief effect op het cognitieve functioneren aantonen<sup>3,4</sup>. Cognitieve achteruitgang en (Alzheimer-)dementie zijn complexe en multifactoriële aandoeningen. Een multicomponente aanpak met aandacht voor meerdere ziektemechanismen en risicofactoren zou daarom een beter preventief effect kunnen opleveren.

## Samenvatting

### Duiding

Bram Vermeulen,  
Lucas – Centrum voor  
Zorgonderzoek en con-  
sultancy, KU Leuven

### Referentie

Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255–63.

## Bestudeerde populatie

- 1 260 ouderen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 69,3 (SD 4,7) jaar, 46% vrouwen, met een CAIDE Dementia Risk Score\*  $\geq 6$  en minstens één van de volgende CERAD-criteria\*\*: MMSE-score\*\*\* van 20-26 punten op 30, onthouden van  $\leq 19$  woorden van een woordenlijst met 10 woorden die driemaal herhaald worden,  $\leq 75\%$  onthouden van een woordenlijst; gerekruteerd uit eerder bevolkingsonderzoek in zes steden in Finland
- exclusiecriteria: MMSE-score  $< 20$ ; vermoeden of diagnose van dementie; aandoeningen die een (veilige) deelname aan de interventie belemmeren (zoals kwaadaardige ziekte, majeure depressie, symptomatische cardiovasculaire ziekte, revascularisatieprocedure in het voorbije jaar, ernstig gezichts- of gehoorverlies of andere communicatiestoornissen).

## Onderzoekopzet

- multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde RCT met een controlegroep (n= 629) en een interventiegroep (n=631)
- onmiddellijk na randomisatie kregen alle deelnemers gesproken en geschreven advies over gezond dieet, fysieke, cognitieve en sociale activiteiten die voordelig zijn op het vlak van cardiovasculaire risicofactoren en ziektepreventie; na randomisatie werd bij alle deelnemers op regelmatige tijdstippen bloeddruk, gewicht, BMI en heup/buikomtrek door een verpleegkundige gemeten, een klinisch onderzoek door een arts uitgevoerd en werd een laboratoriumonderzoek gevolgd door schriftelijke informatie over de klinische relevantie van de resultaten en indien nodig het advies om de huisarts te contacteren
- de interventiegroep (n=631) kreeg daarnaast vier bijkomende interventies (zowel individueel als in groep) in verband met voeding, fysieke oefeningen (individueel programma begeleid door een kinesist), cognitieve oefeningen (zowel individuele oefensessies met computer als groepssessies begeleid door een psycholoog), extra contacten met verpleegkundige en arts.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen beide groepen in verandering van totale **NTB-score** (uitgedrukt in z-score)
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in verandering van bepaalde aspecten van

## Klinische vraag

Wat is bij ouderen met verhoogd risico op dementie het effect na 2 jaar van een multicomponente interventie rond voeding, beweging, cognitieve training en monitoring van vasculaire risicofactoren op cognitieve achteruitgang in vergelijking met alleen algemeen gezondheidsadvies?

- de NTB-score (uitvoerende functies, snelheid van informatieverwerking en geheugen), vasculaire en levensstijlfactoren, depressieve symptomen en fysiek functioneren
- modified intention to treat analyse voor de primaire uitkomstmaat (minstens 1 meting na randomisatie nodig).

## Resultaten

- studie-uitval van 14% in de interventiegroep en 11% in de controlegroep na 2 jaar follow-up, zonder statistisch significant verschil tussen studiegroepen
- na 2 jaar was er een gemiddelde verandering in totale NTB z-score van 0,20 (SD 0,51) in de interventiegroep en van 0,16 (SD 0,51) in de controlegroep; statistisch significant verschil tussen beide groepen was 0,022 (95% BI van 0,002 tot 0,042) per jaar
- van de secundaire uitkomstmaten: statistisch significant verschil in uitvoerende functies, snelheid van informatieverwerking, verbetering van BMI, voedingsgewoonten en fysieke activiteit.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten van deze grote, langetermijn-RCT suggereren dat een multicomponente interventie het cognitieve functioneren kan verbeteren of in stand houden bij ouderen uit de algemene populatie met een verhoogd risico op dementie.

### \* CAIDE Dementia Risk Score

De CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia) Dementia Risk Score schat bij personen van middelbare leeftijd het risico in op de ontwikkeling van dementie aan de hand van verschillende risicofactoren (leeftijd, geslacht, educatie, systolische bloeddruk, BMI, totale cholesterol, fysieke activiteit). De score varieert van 0 tot 15 punten.

### \*\* CERAD-criteria

Het CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease) ontwikkelde verschillende instrumenten bestaande uit neuropsychologische testen om bij patiënten de klinische diagnose van Alzheimer-dementie te stellen.

### \*\*\* Mini Mental State Examination - MMSE

De MMSE is een screeningsinstrument voor dementie dat vooral het cognitief functioneren evalueert. De MMSE onderzoekt de volgende items: oriëntatie in tijd en ruimte, inprenting en reproductie van drie woorden, aandacht (het woord 'wereld' achterwaarts spellen van vanaf 100 telkens 7 aftrekken), taal (voorwerpen benoemen, een zin nazeggen, een verbale en een geschreven opdracht uitvoeren, een zin schrijven) en constructieve praxis (een tekening overtekenen). De score kan variëren van 0 tot 30 punten.

## Methodologische beschouwingen

Dit is een methodologisch correct uitgevoerde RCT. De rekrutering, de in- en exclusiecriteria, en de toegepaste interventies zijn nauwkeurig beschreven. Hoewel de interventie niet geblindeerd uitgevoerd kon worden, zijn de effectbeoordelaars wel blind voor de toewijzing. De studie-uitval na 2 jaar is beperkt en verschilt statistisch niet significant tussen beide groepen. Als primaire uitkomstmaat gebruikten de auteurs - zoals aanbevolen<sup>5</sup> - een samengestelde lijst van cognitieve testen. De totale score op deze lijst werd op een correcte manier uitgedrukt in een z-score<sup>6</sup>. De auteurs analyseerden de primaire uitkomstmaat met een modified intention to treat analyse<sup>7</sup>. Een aanvullende intention to treat analyse leverde geen andere resultaten op.

## Interpretatie van de resultaten

De FINGER-studie is de eerste grootschalige RCT die het effect van een multicomponente interventie na 2 jaar onderzocht op cognitieve achteruitgang bij ouderen uit de algemene bevolking met verhoogd risico op dementie. Deze studie toont aan dat het gezamenlijk inspelen op voeding, beweging, cognitieve training en vasculaire risicofactoren, de cognitieve achteruitgang kan voorkomen. Het is niet te achterhalen in welke mate elk van de 4 componenten daartoe afzonderlijk bijgedragen heeft. Op individueel vlak is het effect van de interventie echter klinisch niet relevant (**Cohen's d** van 0,13 na 2 jaar). Dat komt misschien omdat ook de controlegroep intensief opgevolgd werd. De onderzoekers beweren echter dat dit resultaat op populatieniveau toch relevant kan zijn omwille van de hoge prevalentie van dementie in de algemene bevolking. Een uitgebreidere follow-up is echter nodig om het effect op de incidentie van (Alzheimer-)dementie te achterhalen. De onderzoekers van de FINGER-studie plannen daarom een bijkomende follow-up van 7 jaar. Hoewel de interventie met 4 componenten zeer intensief is, ligt de studie-uitval laag. Deelnemers ervoeren de studie niet als tijdsintensief of stresserend. In de praktijk zal deze interventie echter alleen haalbaar zijn vanuit een integratieve en transdisciplinaire benadering van (Alzheimer-)dementie. De benodigde afstemming tussen art-

sen, verpleegkundigen, kinesisten, diëtisten en psychologen vereist bovendien een voorafgaande discussie over de financiering vanuit de betrokken stakeholders.

Voor de componenten beweging en cognitieve training maakte de studie gebruik van internationale richtlijnen. Voor de componenten voeding en monitoring van vasculaire risico's werden de nationale (Finse) evidence-based richtlijnen gehanteerd. Eventueel nieuwe studies in andere landen kunnen verder bouwen op dit multicomponente model, maar zullen het moeten aanpassen aan de bestaande nationale richtlijnen. Verder onderzoek moet ook uitklaren of bijkomende componenten aan dit model moeten toegevoegd worden, zoals stress, waarvoor bewijs bestaat dat cumulatief ervaren stress een negatieve invloed heeft op het cognitieve functioneren op latere leeftijd<sup>8</sup>.

## Referenties

1. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014;13:788–94.
2. Williams J, Plassman B, Burke J, et al. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *Evidence Rep Technol Assess* 2010;193:1-727.
3. Roig M, Nordbrandt S, Geertsens SS, Nielsen JB. The effects of cardiovascular exercise on human memory: a review with meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1645–66.
4. Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med* 2014;11:e1001756.
5. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Coley N, Wilcock G. Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol* 2008;7:436–50.
6. Poelman T. Waarom continue variabelen uitdrukken in z-scores? *Minerva* 2015;14(8):102.
7. Chevalier P. Modified intention to treat analyse. *Minerva* 2011;10(2):25.
8. Marshall AC, Cooper NR, Segrave R, Geeraert N. The effects of long-term stress exposure on aging cognition: a behavioral and EEG investigation. *Neurobiol Aging* 2015;36:2136-44.
9. Moll van Charante E, Perry M, Vernooij-Dassen MJ, et al. NHC-Standaard Dementie (derde herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:306-17.
10. De ziekte van Alzheimer. *Duodecim Medical Publications*. Laatste update 11.11.2010.

## Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde studie toont aan dat bij ouderen met een verhoogd risico op dementie een multicomponente interventie rond voeding, beweging, cognitieve training en monitoring van vasculaire risicofactoren het cognitieve functioneren na 2 jaar in beperkte mate verbetert in vergelijking met alleen algemeen gezondheidsadvies.

## Voor de praktijk

Preventie van (Alzheimer-)dementie komt niet aan bod in de huidige richtlijnen<sup>9,10</sup>. Op basis van de resultaten van deze studie lijkt het gezamenlijke benaderen van de componenten voeding, beweging, cognitieve training en monitoring van vasculaire risicofactoren een aangewezen strategie te zijn om de achteruitgang van het cognitieve functioneren bij ouderen met een verhoogd risico op dementie te beperken. Voor de klinische praktijk is het dus nuttig om deze doelgroep van ouderen aan te sporen tot een gezonde levensstijl, niet alleen voor hun lichaam, maar ook voor hun hersenen.

**Financiering van de studie** Academy of Finland, La Carita Foundation, Alzheimer Association, Alzheimer's Research and Prevention Foundation, Juho Vainio Foundation, Novo Nordisk Foundation, Finnish Social Insurance Institution, Ministry of Education and Culture, Salama bint Hamdan Al Nahyan Foundation, Axa Research Fund, EVO funding for University Hospitals of Kuopio, Oulu, and Turku and for Seinäjoki Central Hospital and Oulu City Hospital, Swedish Research Council, Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare, af Jochnick Foundation.

**Belangenconflicten van de auteurs** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.