

MMSE: voldoende accuraat om de evolutie naar dementie te voorspellen?

Achtergrond

De National Institute on Aging-Alzheimer's Association omschrijft milde cognitieve achteruitgang (Mild Cognitive Impairment, MCI) als een verandering in cognitie, minder performantie in één of meerdere cognitieve domeinen, behoud van onafhankelijkheid in dagelijks functioneren en afwezigheid van dementie¹. De prevalentie van MCI varieert sterk naargelang de vele gebruikte criteria: bv. van 0,1% tot 42% bij Britse 65-plussers². MCI kan verergeren en evolueren naar veranderingen in persoonlijkheid en gedrag, en eventueel naar dementie. Onderzoeken op korte termijn (5 jaar) hebben aangetoond dat jaarlijks gemiddeld 10 tot 15% van de personen met MCI kunnen evolueren naar dementie, terwijl op langere termijn de conversie lager lijkt: 4,2% (95% BI van 3,9% tot 4,6%)³. De accuraatheid van de Mini-Mental State Examination (MMSE) voor de diagnose van MCI of dementie is matig gebleken⁴ en de MMSE lijkt alleen nuttig voor het uitsluiten van de diagnose van dementie in de eerste lijn. In deze systematische review buigen de auteurs zich over de relatie tussen de MMSE-score en de conversie van MCI naar eender welke vorm van dementie.

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

Referentie

Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué i Figuls M, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 3.

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- ALOIS, MEDLINE (vanaf 1946), EMBASE (vanaf 1980), BIOSIS, Web of Science Core Collection en PsycINFO, LILACS (vanaf 1982)
- geen taalrestrictie
- raadpleging van de referentielijsten van relevante artikels
- raadpleging van MEDION-, DARE-, HTA- en ARIF-databanken.

Geselecteerde studies

- longitudinale studies met aanvangsscores van de MMSE bij patiënten met MCI en met gevalideerde evaluatie bij een follow-up van minstens 12 maanden
- exclusie van **cross-sectionele studies, pre-post studies** en case reports
- inclusie van 11 heterogene studies: conversie naar eender welke vorm van dementie (N=4), conversie naar de ziekte van Alzheimer (N=8) en conversie naar vasculaire dementie (N=1)
- gemiddelde follow-up: 15 maanden tot 7 jaar.

Bestudeerde populatie

- 1569 patiënten met MCI (mediaan 109 deelnemers per studie; IQR van 105 tot 140)
- meer dan de helft van de studies vond plaats bij patiënten die een geheugenkliniek consulteerden; de gemiddelde leeftijd lag boven de 60 jaar en 36,3% tot 70% van de deelnemers waren vrouwen; geen andere informatie beschikbaar over de deelnemers (zoals hun behandeling)
- 4 verschillende afkapwaarden voor de definitie van een positieve MMSE: ≤ 21 , ≤ 26 , ≤ 28 , ≤ 29
- mediane incidentie van elke vorm van dementie: 36,5% (IQR van 32,9 tot 37,8)
- mediane incidentie van de ziekte van Alzheimer: 39,4% (IQR van 13,3 tot 54,2).

Uitkomstmeting

- accuraatheid van de MMSE (sensitiviteit, specificiteit) volgens de verschillende, vooraf vastgelegde of via statistische analyse bekomen afkapwaarden bij patiënten met MCI die kon evolueren naar elke

Klinische vraag

Is bij patiënten met milde cognitieve achteruitgang (volgens internationale, gevalideerde criteria) de score op de Mini-Mental State Examination voldoende accuraat om de evolutie naar de ziekte van Alzheimer of andere vormen van dementie te voorspellen?

vorm van dementie, de ziekte van Alzheimer of vasculaire dementie

- definitie van MCI op basis van: criteria van Petersen, herziene Petersen-criteria, Matthews of een Clinical Dementia Rating van 0,5
- diagnose van dementie volgens gevalideerde referentiecriteriën.

Resultaten

- maximale studie-uitval: 15%
- conversie van MCI naar eender welke vorm van dementie (N=4): MMSE had een sensitiviteit van 23 tot 76% en een specificiteit van 40 tot 94%; in een hypothetische cohort van 100 patiënten met 36,5% incidentie van dementie, zou dit bij 18 patiënten een gemiste diagnose betekenen en bij 8 patiënten overdiagnose
- conversie van MCI naar de ziekte van Alzheimer (N=8): sensitiviteit van 27 tot 89% en specificiteit van 32 tot 90%; in een hypothetische cohort van 100 patiënten met 39,2% incidentie van de ziekte van Alzheimer zou dit overeenkomen met een gemiste diagnose bij 18 patiënten en overdiagnose bij 12 patiënten
- conversie van MCI naar vasculaire dementie (N=1): sensitiviteit van 36% en specificiteit van 80%; incidentie van vasculaire dementie: 6,2%.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun review geen bewijs aanbrengt voor een belangrijke rol van de MMSE als enige en eenmalige test voor het opsporen van patiënten met MCI die mogelijk kan evolueren naar dementie. Clinici zouden bij voorkeur bijkomende en uitgebreidere testen moeten vragen om zeker te zijn over de aanpak van deze patiënten. Een belangrijk aspect bij de verdere evaluatie is na te gaan of conversie van fases van cognitieve achteruitgang naar dementie beter voorspeld kunnen worden door de veranderingen in MMSE-scores over de tijd, eerder dan door een eenmalige aanvangsmeting. Voorts is het belangrijk om na te gaan of een reeks testen meer succesvol kan zijn dan één enkele test voor het voorspellen van de evolutie van MCI naar dementie.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze systematische review over de predictieve waarde van een prognostische test is goed. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur. Twee onder hen evalueerden onafhankelijk van elkaar iedere studie om te zien of deze beantwoordde aan de in- en exclusiecriteria en bij discordantie overlegden ze onderling. De selectie is beschreven in een stroomdiagram, conform aan de PRISMA-aanbevelingen. De auteurs verwerkten de studiegegevens met alle studiekekenmerken in een vooraf vastgelegd stramien. Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies spoorden de auteurs de risico's van bias op volgens de QUADAS-aanbevelingen (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)⁵. Dat betekent: registratie van de patiëntselectie, een gekozen drempel voor de indextest (a priori of a posteriori), uitvoering van de finale referentietest zonder kennis van de initiële MMSE-score, een stroomdiagram van de studie (studie-uitval) en het tijdstip van de uitvoering van de testen (index- en referentietest). In ongeveer 75% van de studies stelden de auteurs een hoog risico van bias vast. Oorspronkelijk was gepland om de mogelijke bronnen van heterogeniteit op te sporen, maar dat was onmogelijk omdat er te weinig studies voldeden aan de selectiecriteria.

Interpretatie van de resultaten

Bij geheugenverlies vrezende patiënten en hun omgeving vaak voor een evolutie van deze klachten naar de ziekte van Alzheimer. Indien er op basis van consensuscriteria in de talrijke bestaande meetinstrumenten een milde cognitieve achteruitgang vastgesteld is, is evolutie van MCI naar dementie inderdaad mogelijk. Bij hoeveel procent van de patiënten dat zal gebeuren, is moeilijk te bepalen. Michell et al. publiceerden in 2008 een review van 15 studies (6 in geheugenklinieken en 9 in de gemeenschap) met meer dan 5 jaar follow-up en stelden een

gemiddelde conversie vast van 4,2%³. In de hier besproken studie bedraagt de conversie 36,5% over mediaan 3 tot 4 jaar (studies van 15 maanden tot 7 jaar) en zijn de meeste studies uitgevoerd in een geheugenkliniek. Die 36,5% komt overeen met de pre-test probabiteit. Op basis van de vastgestelde accuraatheid van de MMSE berekenen de auteurs dat bij een positieve MMSE-score de post-test probabiteit 63% bedraagt (95% BI van 49 tot 75), terwijl een negatieve MMSE-score de post-test probabiteit vermindert tot 27% (95% BI van 20 tot 34). Het hier besproken literatuuroverzicht evalueert een eenmalige toepassing van alleen de MMSE. Het afkappunt voor de definitie van MCI varieerde naargelang de studies en het was niet mogelijk om met zekerheid de meest performante drempel te bepalen in een ROC-curve (heterogeniteit van de gegevens, geringe tot matige kwaliteit van de studies). Slechts 2 studies corrigeren de diagnostische drempel voor MCI in functie van het aantal jaren opleiding van de patiënt.

Bij de algemene bevolking is de conversiegraad lager³ en de predictieve waarde van de MMSE zal hier ongetwijfeld nog geringer zijn.

Nut van opsporing en van prognose van de evolutie van cognitieve achteruitgang

Achter de vraag naar het kunnen voorspellen van de evolutie van cognitieve achteruitgang schuilt een grotere bezorgdheid: over welke curatieve en preventieve middelen beschikken we om de evolutie tegen te gaan? Een aanpassing van de risicofactoren (bv. arteriële hypertensie of depressie) is mogelijk, maar zonder bewijs dat de behandeling ervan het risico vermindert. Er is momenteel geen formeel bewijs dat niet-medicamenteuze interventies⁶ of medicamenteuze interventies effectief zijn om de evolutie van MCI naar dementie tegen te gaan. In 2013 publiceerde Minerva een korte bespreking van een review van de Cochrane Collaboration^{7,8}. We besloten dat cholinesterase-inhibitoren na 1, 2 of 3 jaar de evolutie naar dementie niet kunnen afremmen bij patiënten met milde cognitieve achteruitgang, maar integendeel wel gepaard gaan met ongewenste effecten die de kwaliteit van leven beïnvloeden.

Referenties zie website

Financiering van de studie

Interne financiering: Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José/Hospital Infantil de San José, Bogotá D.C., Colombia; Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy IECS, Buenos Aires, Argentina; Iberoamerican Cochrane Centre, Barcelona, Spain.

Externe financiering: Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministry of Health, Madrid, Spain.

Belangenconflicten van de auteurs er zijn geen belangenconflicten bekend.

Besluit van Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht van goede methodologische kwaliteit, maar gebaseerd op een beperkt aantal studies, toont aan dat een eenmalige toepassing van alleen de MMSE niet volstaat om de evolutie naar dementie te voorspellen bij patiënten met milde cognitieve achteruitgang.

Voor de praktijk

De Franse HAS (Haute Autorité de Santé) vermeldt in haar richtlijn van 2011 dat het momenteel niet aanbevolen is om de algemene bevolking te screenen voor de ziekte van Alzheimer of een andere vorm van dementie⁹. Bij cognitieve achteruitgang wordt wel aangeraden om op een gestandaardiseerde manier een globale evaluatie uit te voeren met behulp van de MMSE. Bij de interpretatie van het resultaat moet de zorgverlener rekening houden met de leeftijd, het socioculturele niveau, de professionele en sociale activiteiten, de psychologische toestand (angst en depressie) en de mate van alertheid van de patiënt. Een meer globale en gespecialiseerde neuropsychologische evaluatie is dus noodzakelijk. De hier besproken studie heeft niet onmiddellijk betrekking op deze aanbevelingen. De resultaten tonen alleen aan dat de MMSE niet nuttig is om de evolutie van milde cognitieve achteruitgang naar eender welke vorm van dementie te kunnen voorspellen.