

Effect van multidomeininterventies op cognitief functioneren bij ouderen met milde cognitieve achteruitgang?

Referentie

Salzman T, Sarquis-Adamson Y, Son S, et al. Associations of multidomain interventions with improvements in cognition in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e226744.
DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.6744

Duiding

Jos Tournoy, Gerontologie en Geriatrie, Maatschappelijke Gezondheidszorg en Eerstelijnszorg, KULeuven en Geheugenkliniek en dienst Geriatrie, UZ Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Zijn multidomeininterventies (bestaande uit minstens 2 interventies) effectiever dan enkelvoudige interventies in het verbeteren van de cognitie bij ouderen met milde cognitieve achteruitgang?

Achtergrond

Met het ouder worden van onze bevolking blijft de prevalentie van dementie toenemen (1). Milde cognitieve achteruitgang (MCI) wordt gezien als een intermediaire status tussen normale cognitieve veroudering en dementie. Bij MCI nemen de cognitieve vaardigheden af zonder impact te hebben op het zelfstandig functioneren (2). Terwijl MCI enerzijds een voorloper kan zijn van dementie, kunnen de cognitieve vaardigheden bij personen met MCI op termijn anderzijds ook stabiel blijven of zelfs verbeteren (3,4). Het is daarom zinvol om op zoek te gaan naar niet-medicamenteuze therapeutische mogelijkheden om de cognitieve functies van personen met MCI te versterken. Het nut van danstherapie, trainen van functionele taken en visuele kunstexpressie kwam in 2022-23 aan bod in Minerva (5-10). Zo zag men in een open-label RCT dat gecombineerde cognitieve en fysieke training effectief is voor het verbeteren van probleemoplossend vermogen, functionele status en mentaal welzijn, in vergelijking met cognitieve en fysieke training afzonderlijk (7,8). In 2015 reeds bespraken we een RCT waarbij men na 2 jaar vaststelde dat een multicomponente interventie, bestaande uit fysieke en cognitieve oefeningen en voedingsgerelateerde interventies, het cognitief functioneren kan verbeteren of stabiel houden bij ouderen met een verhoogd risico van dementie (11,12). Er zijn dus voldoende argumenten om de meerwaarde van multidomeininterventies bij personen met MCI verder te onderzoeken (13).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, AgeLine, PsycInfo, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); geraadpleegd in december 2021
- geen restrictie in taal en publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect van multidomeininterventies (minstens 2 niet-medicamenteuze componenten, gelijktijdig of opeenvolgend toegepast) vergelijken met een actieve controlegroep (enkelvoudige interventies) bij ouderen (≥ 65 jaar) met gediagnostiseerde MCI; de diagnose van MCI werd gesteld op basis

van de Petersen-criteria* en bevestigd door clinici die subjectieve cognitieve problemen en objectieve tekorten (in vergelijking met leeftijdsnormen) beoordeelden, alsook de afwezigheid van problemen met functioneren (gerelateerd aan cognitie) en van dementie bevestigden

- exclusiecriteria: systematische reviews, onvolledig gerapporteerde studies, studies die als voornaamste doel hadden om het effect te onderzoeken van multidomeininterventies op MCI plus een bijkomende aandoening die de cognitie kan beïnvloeden (zoals MCI plus een neurologische aandoening)
- uiteindelijke inclusie van 28 studies:
 - de multidomeininterventies bestonden uit: cognitieve en fysieke componenten; meerdere fysieke of cognitieve componenten; voedingssupplementen; mind-body training; cognitieve, fysieke en sociale componenten; een combinatie van cognitieve training en transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS); oefeningen met muziek
 - de multidomeininterventies duurden 30 tot 135 minuten per sessie (gemiddeld 71,3 minuten (SD 36,0)) en liepen over 8-52 weken (gemiddeld 19,8 weken (SD 14,6))
 - in 18 studies werden de componenten opeenvolgend uitgevoerd, in 10 studies gelijktijdig
 - in 19 studies ging het om een groepssetting, in 9 studies werden de interventies individueel toegepast
 - wat de controlegroepen betreft paste men in 21 studies één component van de multidomeininterventie toe, terwijl men in 7 studies een alternatieve interventie aanbood.

Bestudeerde populatie

- 2 711 personen (22-555 per studie) met MCI; de gemiddelde leeftijd bedroeg 71,6 jaar (SD 3,4) en er waren 15 tot 100% vrouwen per studie; 17 studies rekruteerden uit de algemene bevolking en 11 uit geheugenklinieken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verandering van cognitie post-interventioneel (vlak na de interventie) ten opzichte van post-randomisatie, zowel globaal als per afzonderlijk cognitief domein (executief functioneren, geheugen, verbale vlotheid, aandacht, verwerkingssnelheid, andere cognitieve domeinen zoals visuospatieel functioneren, reactietijd en sensorimotorisch functioneren)
- meta-analyse met random-effects-model
- bij matige (I^2 26-27%) tot hoge ($I^2 \geq 75\%$) statistische heterogeniteit en wanneer voldoende studies beschikbaar waren, voerde men subgroepanalyses uit naargelang 1) bron van rekrutering; 2) type multidomeininterventie; 3) type enkelvoudige interventie; 4) format multidomeininterventie (groep of individueel); en 5) volgorde van de componenten van de multidomeininterventie (opeenvolgend of gelijktijdig).

Resultaten

- in vergelijking met enkelvoudige interventies zag men met multidomeininterventies statistisch significant meer verbetering in:
 - globale cognitie (SMD 0,41 met 95% BI van 0,23 tot 0,59; $p < 0,001$; $N=20$, $I^2=62\%$)
 - executieve functies (SMD 0,20 met 95% BI van 0,04 tot 0,36; $p=0,01$; $N=17$, $I^2=30\%$)
 - geheugen (SMD 0,29 met 95% BI van 0,14 tot 0,45; $p < 0,001$; $N=15$, $I^2=32\%$)
 - verbale vlotheid (SMD 0,30 met 95% BI van 0,12 tot 0,49; $p=0,001$; $N=8$, $I^2=30\%$)
- geen statistisch significant verschil tussen multidomeininterventies en enkelvoudige interventies op vlak van aandacht ($N=6$) en verwerkingssnelheid ($N=10$)
- onvoldoende studies over andere cognitieve domeinen waren beschikbaar om een meta-analyse uit te voeren
- er werden geen ongewenste effecten gerapporteerd voor multidomeininterventies en de therapietrouw was $>80\%$ in alle studies, zowel voor enkelvoudige als multidomeininterventies.

Besluit van de auteurs

In deze studie waren kortdurende multidomeininterventies (<1 jaar) in vergelijking met enkelvoudige interventies geassocieerd met meer verbetering op vlak van globale cognitie, executieve functie, geheugen en verbale vlotheid bij oudere volwassenen met milde cognitieve achteruitgang.

Financiering van de studie

Dr. Montero-Odasso's programma in Gait and Brain Health wordt ondersteund door subsidies van het Canadian Institute of Health Research, het Ontario Ministry of Research and Innovation, het Ontario Neurodegenerative Diseases Research Initiative, het Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging en de Department of Medicine Program of Experimental Medicine Research Award, University of Western Ontario; hij ontving ook de Schulich Clinician-Scientist Award.

Belangenconflicten van de auteurs

Er werden geen belangenconflicten gemeld.

* Petersen definieerde milde cognitieve achteruitgang (MCI) in 1997 aan de hand van een aantal criteria:

1) (klachten over) geheugenproblemen, 2) normaal functioneren op vlak van dagelijkse activiteiten, 3) normaal algemeen cognitief functioneren, 4) abnormaal functioneren van geheugen voor de leeftijd, 5) afwezigheid van dementie.

Bron: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9447429/>

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review en meta-analyse werd methodologisch correct uitgevoerd. Het protocol werd op voorhand gepubliceerd en voor de rapportage volgde men de PRISMA richtlijnen. Het opsporen en selecteren van artikels gebeurde door drie onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Bij onenigheid zocht men naar consensus. Risico van bias van de geïncludeerde studies werd geëvalueerd met de Cochrane-risk-of-bias-tool. Vooral wat betreft blindering van deelnemers en personeel was het risico van bias hoog (N=9) of onduidelijk (N=10). Omdat men koos voor objectieve uitkomstmaten heeft deze bron van bias de resultaten waarschijnlijk weinig beïnvloed. De uitgevoerde funnel plots waren symmetrisch wat publicatiebias weinig waarschijnlijk maakt. De statistische heterogeniteit was hoog voor globale cognitie en matig voor executief functioneren, verbale vlotheid en geheugen. Verschillende subgroepanalyses leverden echter vergelijkbare resultaten op. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat de subgroepen mogelijk te weinig power hadden om een verschil aan te tonen. De multidomeininterventies waren zeer heteroog wat betreft het format (individueel versus groep), de duur (8-52 weken), de geïncludeerde componenten (cognitief, fysiek, tDCS (*transcranial direct current stimulation*), voedingssupplementen) en de volgorde van aanbieden. Verder onderzoek met verschillende subgroepen is dus zeker nuttig. Meerdere geïncludeerde studies zijn uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep. Ondanks het feit dat ze verschillende uitkomstmaten gebruikten, is het onduidelijk in hoeverre ze dezelfde deelnemers includeerden. Dat zou tot mogelijke bias kunnen leiden omdat een vergelijkbare populatie mogelijk meermaals geïncludeerd werd in de meta-analyse.

Beoordeling van de resultaten

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat multidomeininterventies met een duur van maximaal 12 maanden tot meer verbetering leiden op vlak van globale cognitie, executieve functies, geheugen en woordvlotheid in vergelijking met enkelvoudige interventies. De effectgroottes zijn echter eerder klein tot matig te noemen, waardoor de klinische relevantie van het effect voor personen met milde cognitieve achteruitgang niet altijd even duidelijk is. Er werden geen subgroepanalyses uitgevoerd om na te gaan of er een verschil was in effect op basis van de duur van de interventie. Een interventie van maximaal een jaar lijkt toch eerder kort te zijn. Minimaal 12 maanden zijn er waarschijnlijk nodig om langere termijneffecten op cognitie te onderzoeken. De resultaten zijn wel

in lijn met een twee jaar durende studie bij personen met verhoogd risico van dementie, waarin de interventie bestond uit: voedingsbegeleiding, lichaamsbeweging, cognitieve training, sociale stimulatie en het monitoren en managen van metabole en vasculaire risicofactoren (14). Na 2 jaar opvolging zag men in de groep die een multidomeininterventie kreeg in vergelijking met een groep die algemene gezondheidsadviezen kreeg, een toename van zowel de globale cognitie als prestaties op vlak van afzonderlijke cognitieve subdomeinen (zoals verwerkingssnelheid en executief functioneren). Een andere studie over multidomeininterventies bij ouderen leverde dan weer negatieve resultaten op (15). Beide studies onderzochten langetermijninterventies van respectievelijk 2 en 3 jaar (14,15). De verschillen in de resultaten van deze studies en de hier besproken studie kunnen erop wijzen dat het effect van multidomeininterventies mogelijk afhankelijk is van de duur van de interventie en de opvolging. Op basis van de huidige literatuur is het dus nog te vroeg om bepaalde combinaties van interventies en hun optimale duur voor personen met MCI als gouden standaard naar de praktijk te brengen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De American Academy of Neurology beveelt zowel beweging (level B) als cognitieve training (level C) aan (16). Dit blijft vrij generisch en de evidentie is laag tot matig. De WHO onderzocht ook verschillende types interventies ter preventie van cognitieve achteruitgang bij personen met MCI en besloot dat het bewijs afwezig of laag is (17). De mogelijke synergetische werking van meer dan 1 interventie is niet opgenomen in deze richtlijnen.

Besluit van Minerva

Deze correct opgezette multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie toont aan dat opioïden niet werkzaam zijn voor de behandeling van acute lagerugpijn of nekpijn. Bovendien stelde men op langere termijn een verhoogd risico van misbruik vast in de groep die opioïden voorgeschreven kreeg.

Referenties zie website