

# Niet-farmacologische aanpak bij de ziekte van Alzheimer en daaraan gerelateerde problemen

## Klinische vraag

Welke niet-farmacologische interventies zijn het meest werkzaam voor patiënten met de ziekte van Alzheimer en daaraan gerelateerde problemen, én voor hun zorgverstrekkers?

**Referentie** Olazarán J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:161-78.

**Duiding** Michel De Jonghe Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses

#### Geraadpleegde bronnen

- reviews via elektronische databanken en bronnen van het Non Pharmacological Treatment project
- MEDLINE, PsycINFO, CINAHL, EMBASE, Lilacs en Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group Specialized Register (tot 15 september 2008).

#### Geselecteerde studies

- 179 RCT's vergelijken een reproduceerbare, niet-medicamenteuze, therapeutische aanpak bij de patiënt of de zorgverstrekker met een controlegroep
- toekenning van het niveau van aanbeveling volgens **The Oxford guideline grading of practice recommendations**
- 3 interventie categorieën vooraf vastgelegd: de patiënt (met 18 subcategorieën), de zorgverstrekker (onderverdeeld in 5 categorieën) of andere interventies (3 subcategorieën)
- vergelijking: gebruikelijke zorg of geen specifieke aanpak
- exclusie van niet-gerandomiseerde, niet-gecontroleerde studies
- 97% van de geïncludeerde studies gepubliceerd in het Engels.

#### Bestudeerde populatie

- patiënten met de ziekte van Alzheimer of daaraan gerelateerde problemen
- exclusie: vasculaire dementie en andere vormen van niet-degeneratieve dementie met een duidelijk vastgestelde oorzaak.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ bij de patiënt: cognitief functioneren (**Global Deterioration Scale**), ADL, gedrag, gemoedstoestand, gecombineerde schalen, fysiek functioneren, kwaliteit van leven (QoL), opname in een zorgcentrum, fysiek of chemisch in bedwang houden, mortaliteit
  - ~ bij de zorgverstrekkers (al dan niet professioneel): gemoedstoestand, psychologisch welbevinden, objectieve belasting of QoL
  - ~ kosteneffectiviteit
- meta-analyse indien mogelijk; **fixed effects model** voor de analyse van het globale effect.

## Achtergrond

Wereldwijd treft de ziekte van Alzheimer miljoenen mensen, met een weerslag op het geheugen, het gedrag en de functionele capaciteiten. Een geïntegreerde aanpak van de omgeving, het sociale en het therapeutische aspect, biedt de mogelijkheid om de getroffen persoon in zijn waarde te laten. Over het algemeen zijn bij de ziekte van Alzheimer de resultaten van de medicamenteuze behandeling niet overtuigend<sup>1,2</sup>. In die optiek is een systematisch literatuuroverzicht van niet-farmacologische interventies zeer relevant.

## Resultaten

Resultaten voor de verschillende interventies naargelang de doelgroep, de uitkomstmaten en het soort interventie

- interventies bij de patiënt:
  - ~ niveau van aanbeveling B: verbetering van de cognitieve capaciteiten (mnemotechnische oefeningen en cognitieve stimulatie, multifactoriële interventies), ADL (activiteiten, multifactoriële interventies bij de patiënt), gedrag (cognitieve stimulatie, multifactoriële gedragsinterventies bij de patiënt, training van zorgverstrekkers), gemoedstoestand (multifactoriële interventies bij de patiënt), kwaliteit van leven (multifactoriële interventies bij de patiënt en bij de zorgverstrekkers), preventie van fixatie (training van professionele zorgverstrekkers)
- interventies bij de zorgverstrekkers:
  - ~ niveau van aanbeveling A: uitstel van opname van de patiënt (multifactoriële interventies bij de zorgverstrekkers) (RR 0,67; 95% BI van 0,49 tot 0,92)
  - ~ niveau van aanbeveling B: verbetering van gemoedstoestand (training, ondersteuning en multifactoriële interventie voor de zorgverstrekkers), psychologisch welbevinden en kwaliteit van leven (multifactoriële interventies bij de zorgverstrekkers en cognitieve stimulatie).

## Besluit van de auteurs

Niet-medicamenteuze interventies bij de ziekte van Alzheimer lijken nuttig en veelzijdig en hebben mogelijk een goede kosten-batenverhouding voor het verbeteren van de kwaliteit van leven zowel bij de patiënt als bij de zorgverstrekkers.

Financiering van de studie The Fundación Maria Wolff

Belangenconflicten van de auteurs drie auteurs kregen gedeeltelijk vergoedingen van The Fundación Maria Wolff.

## Methodologische beschouwingen

Twee auteurs zochten uitgebreid in talrijke databanken, maar niet onafhankelijk van elkaar zoals momenteel aanbevolen. Ze beschrijven correct de 5 selectiecriteria van de studies. Een groep externe experts beoordeelde de kwaliteit van dit selectiewerk. De klinische definitie van dementie die de auteurs gebruikten, is duidelijk. Ze beschrijven niet hoe de ernst van de ziekte bij aanvang en tijdens het verloop van de studie is gemeten; we kunnen klinische heterogeniteit dus niet uitsluiten. We weten ook niet wie de evolutie beoordeelde: de patiënt of de zorgverstreker. De schalen voor de evaluatie van de functionele capaciteiten en de kwaliteit van leven zijn niet beschreven, waardoor de bruikbaarheid van de instrumenten en de extrapolatie van de resultaten naar de eerste lijn niet gegarandeerd zijn.

De resultaten van een RCT zijn positief bij een p-waarde  $<0,05$  voor minstens 1 domein. Posthoc-analyses binnen kleine groepen waren toegelaten, zonder correctie voor meerdere vergelijkingen. De duur van de studies, de eventuele co-morbiditeit, het type analyse (al dan niet intention to treat) en het aantal patiënten per studie zijn niet vermeld (we weten alleen dat 1 studie 8 patiënten en een andere studie 7 949 patiënten includeerde).

## Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten van deze meta-analyse kunnen we een eenvoudig besluit trekken: de niet-medicamenteuze aanpak van de ziekte van Alzheimer en daaraan gerelateerde problemen is een volwaardig alternatief. De zorgverstreker krijgt in deze publicatie evenwel geen concrete aanwijzingen voor de praktijk. Daarvoor weten we te weinig over de precieze interventie, de duur en de frequentie van de contacten, en de totale duur van de interventies. Het concept 'multifactoriële interventie' is veel te vaag als praktisch hulpmiddel voor zorgverstrekkers.

Net zoals bij andere meta-analyses duiken ook hier de typische methodologische problemen op. Vertrekken van een (te) ruime onderzoeksvraag met uitkomstmaten die meerdere componenten bevatten en met resultaten die zelden kunnen samengevoegd worden, maakt het moeilijk om betrouwbare en klinisch relevante resultaten te bekomen. Dat probleem wordt nog groter door het feit dat slechts 3 van de 179 geïnccludeerde RCT's een goede methodologische kwaliteit hebben en gepubliceerd zijn na 1999 (tot 2008). Goed opgezette RCT's met klinisch relevante primaire uitkomstmaten zijn soms nuttiger.

Het besluit van de auteurs komt niet volledig overeen met hun analyse van de resultaten: de uitspraak over een positieve kosten/effectiviteitsverhouding berust op studies van lage methodologische kwaliteit en de resultaten hebben hoogstens een beperkte waarde en zijn dikwijls tegenstrijdig.

Uiteindelijk richten de resultaten zich meer naar de overheidsinstanties dan naar de zorgverstrekkers. Bij de beslissing over een therapeutische aanpak is het dus aan de zorgverstrekkers zelf om aandachtig de evidentie over de verschillende opties te bekijken.

## Andere studies

Het Federaal Kenniscentrum (KCE) publiceerde ongeveer terzelfdertijd een rapport over niet-farmacologische interventies bij dementie<sup>3</sup>. Dit rapport is van goede methodologische kwaliteit en includeert 22 systematische reviews en 30 RCT's. De auteurs kennen een niveau van sterke aanbeveling (1B) toe aan de

volgende 4 niet-farmacologische interventies: 1/ gecombineerde psychoeducatieve en psychosociale interventies met een impact op de mantelzorgers en op institutionalisering; 2/ opleiding van het verzorgend personeel in zorgcentra; 3/ aanbod van programma's met lichaamsbeweging; 4/ cognitieve stimulering en training van de patiënt. De meeste studies in het KCE-rapport vonden plaats in een zorgcentrum. De gegevens over deze interventies zijn hoogstens van matige en meestal van zwakke of onvoldoende kwaliteit. De besluiten van het KCE zijn vergelijkbaar met de besluiten van de hier besproken publicatie.

## Besluit van Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht over de niet-medicamenteuze aanpak van de ziekte van Alzheimer en daaraan gerelateerde problemen laat niet toe om praktische conclusies te formuleren voor de clinicus.

## Voor de praktijk

Momenteel zijn er geen duidelijke en gedetailleerde richtlijnen beschikbaar over de niet-medicamenteuze aanpak van de ziekte van Alzheimer en daaraan gerelateerde problemen. Deze meta-analyse bevat geen enkele praktische suggestie voor de huisarts. In het voorwoord van haar rapport schrijft het KCE: "De waaier van behandelingen die besproken wordt is erg uitgebreid, dit in tegenstelling tot de beschikbare budgetten. Het is dus van essentieel belang om te investeren in de initiatieven die het meest beloftevol blijken te zijn om het leven van demente personen en hun omgeving in deze vaak moeilijke omstandigheden te vergemakkelijken"<sup>3</sup>. Aandacht voor de alternatieven van een medicamenteuze aanpak die op zich weinig overtuigend is<sup>4</sup>, blijft essentieel.

## Referenties

1. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-97.
2. Michiels B. Medicamenteuze behandeling van dementie. *Minerva* 2008;7(9):130-1.
3. Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F, et al. Dementie: welke niet-farmacologische interventies? *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2011. KCE Reports 160A. D/2011/10.273/35.
4. Chevalier P. Ziekte van Alzheimer: donepezil associëren aan memantine? *Minerva online* 28/09/2012.