

# Progresjon av demens og mild kognitiv svikt, og validitet av demensdiagnosen på dødsattesten:

## TRAIL-DEM-prosjektet<sup>1</sup>

Det er mangel på studier angående demensprogresjon; fra symptom til diagnose, sykehjem og død. Risikofaktorer for progresjon av ulike demenslidelser er relativt lite beskrevet i litteraturen. TRAIL-DEM-prosjektet skal gi økt kunnskap på området.

Basert på en unik kobling av nasjonale registre og helseundersøkelser vil vi kunne identifisere effekten av påvirkbare risikofaktorer på utvikling av demens ved ulike demenssykdommer. Vi vil videre kunne vurdere om klinisk informasjon, både fra tiden før diagnose og på tidspunktet ved diagnose, enten den er demens eller mild kognitiv svikt, kan forutsi progresjon. En annen viktig del av prosjektet er å undersøke validiteten av demensdiagnosen på dødsattesten.

I TRAIL-DEM-prosjektet vil vi bruke kliniske og biologiske data som er samlet inn fra flere grupper: Norsk register for personer som utredes for kognitive symptomer i spesialisthelsetjenesten (NorKog), en sykehjemsundersøkelse der personer blir inkludert ved innleggelse (REDIC-NH), og en undersøkelse av hjemmeboende tjenestemottakere over 70 år (CONSID). Disse dataene vil bli koblet med informasjon i nasjonale helseregistre for sykehjemsinnleggelser (Folkeregisteret), sykelighet (Norsk pasientregister) og dødelighet (Dødsårsaksregisteret). Vi vil også innhente oppfølgingsdata fra personer inkludert i NorKog for å identifisere bestemte gruppers forløp av demenssykdom og kognitiv svikt, og undersøke hvilke faktorer som er assosiert med forløpet. Prosjektet vil gi økt kunnskap om årsaker og forløp av demens og kognitiv svikt. Det vil også gi kunnskap om hvor stor andel av de med diagnosen lett kognitiv svikt som konverterer til demens, og hvilke faktorer som påvirker en slik overgang. Bedret

kunnskap om prosessene bak kognitiv svikt og demens vil hjelpe pasienter og deres familier, samt bidra til at beslutningstakere kan utvikle målrettet og effektiv politikk for et samfunn som består av flere og flere eldre.

**Demens – et økende folkehelseproblem:** Demens kan forårsakes av ulike hjernesykdommer, først og fremst nevrodegenerative og vaskulære hjernesykdommer, eller kombinasjoner av begge typer. Alzheimers sykdom er den hyppigste årsak til demens (60 prosent), fulgt av cerebrovaskulær sykdom (15 prosent) og Lewy legeme sykdom (10-15 prosent) (1). I de aller fleste tilfeller progredierer demenssykdommen slik at det gradvis blir vanskelig å klare seg i dagliglivet. Demens er mest vanlig blant de eldste, og antall nye tilfeller dobles om lag hvert sjette år fra 3.9 tilfeller per 1 000 personer per år blant 60–64 åringer til 104.8 tilfeller per 1 000 personer per år for aldersgruppen 90+ (1). Forekomsten av demens i Norge er ukjent, men basert på tall fra andre land er det estimert at det er 70 000-78 000 personer i Norge som har demens, og at det årlig er 10 000 nye demens-tilfeller (2, 3). På verdensbasis er det estimert at 46.8 millioner mennesker har demens, og det er forventet at dette tallet vil dobles hvert 20 år på grunn av flere eldre (1).

**Demensprogresjon lite studert:** Det er mangel på studier som ser på demensprogresjon; fra symptom til diagnose, til innleggelse i sykehjem og død. Risikofaktorer for demensprogresjon av ulike demenslidelser er relativt lite beskrevet i litteraturen. Resultater fra små

### SKREVET AV

Bjørn Heine Strand,  
seniorforsker/førsteamanuensis,  
Aldring og helse/  
Folkehelseinstituttet/UiO

Rachel Amland, ph.d.-student,  
Aldring og helse

Trine Holt Edwin, ph.d.-student,  
Aldring og helse

Sverre Bergh, psykiater,  
Sykehuset Innlandet

Espen Bjertness, professor,  
UiO

Marit Mjørud, forsker,  
Aldring og helse

Anne-Brita Knapkog, geriater,  
Hukommelsesklinikken OUS

Knut Engedal, professor em,  
Aldring og helse

Geir Selbæk, professor og  
forskningssjef,  
Aldring og helse

1. TRAIL-DEM=Trajectories in Real Life and Risk Factors of Dementia

**Tabell 1. Beskrivelse av studiekohorter**

Variabler	NorKog (n=5 500)	REDIC (n=696)	CONSID (n=1 001)
Demografi	Alder, kjønn, utdanning, ekteskapelig status, tjenestebruk	Alder, kjønn, utdanning, ekteskapelig status	Alder, kjønn, ekteskapelig status
Kognisjon/Grad av demens	MMSE, CDT, Ten-Word test, TMT A and B, COWA, Figure-copying, BNT, CDR	MMSE, CDT, SIB, CDR	MMSE, CDR
Nevropsykiatriske symptomer	NPI, CSDD, MADRS	NPI, CSDD	NPI, CSDD
Diagnose	Demenstype og MCI i henhold til standardiserte kriteria	Demenstype og MCI i henhold til standardiserte kriteria	Demenstype og MCI i henhold til standardiserte kriteria
Fysisk fungering	Lawtons IADL og PSMS	Lawtons IADL og PSMS	Lawtons IADL og PSMS
Livskvalitet		QUALID, QoL-AD	QoL-AD
Komorbiditet	Komorbiditetsskala	CCI, GMHR	GMHR
Medisiner	ATC-koder og daglige doser	ATC-koder og daglige doser	ATC-koder og daglige doser
Rapport fra pleier	RSS, IQ-kode	IQ-kode	IQ-kode
Biobank	Blod (n=2000), Serum (n=1600) DNA (n=2000), CSF (n=400)	Spytt for DNA-ekstraksjon (n=800)	
Kobling til registre	NPR, DÅR, Folkeregisteret	NPR, DÅR	DÅR

*Forkortelser: MMSE: Mini-Mental-State Examination, CDT: Clock-Drawing Test, SIB: Severe Impairment Battery, TMT: Trail Making Test, COWA: Controlled Word Association, BNT: Boston Naming Test, CDR: Clinical Dementia Rating Scale, NPI: Neuropsychiatric Inventory, CSDD: Cornell Scale for Depression in Dementia, MADRS: Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale; MCI: Minimal Cognitive Impairment, IADL: Instrumental Activities of Daily Living, PSMS: Physical Self-Maintenance Scale, QUALID: Quality of Life in Late-stage Dementia, QoL-AD: Quality of Life in Alzheimer's disease, CCI: Charlson Comorbidity Index, GMHR: General Medical Health Rating Scale, ATC: Anatomical Therapeutic Chemical, RSS: Relatives' Stress Scale, IQ-code: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly, NPR: Norsk pasientregister, DÅR: Dødsårsaksregisteret.*

kliniske forløpsstudier indikerer at personer med Lewy legeme sykdom og vaskulær demens har en raskere progresjon enn personer med Alzheimers sykdom (4). Vi har også kunnskap om at genotypen ApoE ε4 påvirker livslengden negativt og at aleneboende eldre eller eldre med atferdsproblemer vil øke risikoen for innleggelse i sykehjem tidligere i forløpet av demens (5). Betydning av andre sykdommer for prognosen er lite kjent. Vi ser derfor et behov for å få økt kunnskap om prognostiske faktorer for ulike forløp ved demens. Dette ønsker vi å oppnå ved å studere en stor gruppe pasienter som har vært utredet i spesialisthelsetjenesten i et tidlig stadium av demenssykdommen for så følge dem via data fra ulike offentlige registre og data fra senere kontakt med helsevesenet, fram til innleggelse i sykehjem og død.

**Datakilder i TRAIL-DEM:** Studiepopulasjonen i TRAIL-DEM består av innsamlet datamateriale for om lag 7 500 personer fra tre kliniske kohorter, hvorav 5 500 er hentet fra Norsk register for personer som utredes for kognitive symptomer i spesialisthelsetjenesten (www.NorKog.no). Om lag 1 700 personer er fra sykehjemskohorten REDIC-NH og hjemmehjelpsmottakerkohorten CONSID. De tre kliniske kohortene har brukt like kartleggingsverktøy

for kognisjon, grad av demens, funksjonsnivå, nevropsykiatriske symptomer og komorbiditet (Tabell 1). I tillegg er medikamentbruk registrert. NorKog og REDIC-NH inkluderer også biologiske data. Personer som er inkludert i NorKog og senere innlagt i sykehjem, vil bli fulgt opp i sykehjem med kartlegging av grad av demens, funksjonsnivå, nevropsykiatriske symptomer og medikamentbruk. Så langt det er mulig vil informasjon innhentes fra journal, men ved mangelfull journal vil vi foreta en kartlegging gjennom et intervju av pårørende.

NorKog ble etablert som et forsknings- og kvalitetsregister i 2009 under navnet Hukommelsesklinikkregisteret. Opprinnelig var sju poliklinikker i Sør-Norge med i registeret, men det er senere utvidet til å omfatte 27 poliklinikker. Av NorKog-pasientene som er registrert per 1. juli 2015 hadde 41 prosent en demensdiagnose ved førstegangsundersøkelse, 28 prosent hadde diagnosen mild kognitiv svikt, og 31 prosent hadde andre diagnoser inklusiv observasjonsdiagnose. Vi antar at om lag 800 av NorKog-pasientene vil være døde og at 600 vil ha vært, eller er innlagt i sykehjem når koblingene gjøres i 2017.

I REDIC-NH er 696 pasienter inkludert ved innleggelse på sykehjem i Hedmark, Oppland, Nord-Trøndelag og Bergen. Inklusjonen foregikk mellom mars 2012 og november 2014.

*NorKog ble etablert som et forsknings- og kvalitetsregister i 2009 under navnet Hukommelsesklinikkregisteret.*

Tabell 2. Register som skal kobles til studiepopulasjonen

Variabler	NorKog (n=5 500)
Norsk pasientregister (NPR)	Data fra NPR vil være kliniske diagnose, og for hver diagnose: innleggelsestidspunkt og lengde på innleggelse
Folkeregisteret	Ved å koble adresselister på studiedeltakerne med adresseliste over norske sykehjem vil vi være i stand til å vite om deltaker bor på sykehjem eller har dødd i løpet av oppfølgingstiden, og i så fall når de døde og når de flyttet på sykehjem.
Dødsårsaksregisteret (DÅR)	Dødsårsak og dødstidspunkt vil bli registrert, og vi vil benytte både underliggende og medvirkende dødsårsak, i følge ICD-10 klassifiseringssystemet. Alder ved død vil brukes.

Ved innleggelse på sykehjem var pasientene 84,5 år og 64 prosent var kvinner. Når det gjelder kognitiv svikt hadde 84 prosent demens, 14 prosent hadde MCI og to prosent hadde ingen kognitiv svikt.

I CONSID ble 1 001 pasienter med hjemmetjenester inkludert. Deltakerne var fra små og store kommuner, og en blanding av personer med nylig tildelte tjenester og lengre tid med behov for tjenester. Inkludering pågikk mellom august 2008 og desember 2012. Gjennomsnittsalder var 83,4 år, 68 prosent var kvinner, og 41 prosent hadde demens.

Studiepopulasjonen vil kobles med registerinformasjon (Tabell 2). Koblinger mot de ulike registerne skjer i 2017 og 2021.

**Validere demens på dødsattesten:** I TRAIL-DEM vil vi kunne validere de spesifikke demensdiagnosene, slik som Alzheimers sykdom, som er satt på norske dødsattester. Antall personer med demensrelaterte diagnoser i dødsårsaksregisteret er økende, og de nyeste tallene fra Sykdomsbyrdeprosjektet fra 2013 viser at Alzheimers sykdom var dødsårsak nummer to med 4 126 dødsfall, etter hjerteinfarkt med 7 290 dødsfall. Med validerte demensdiagnoser på dødsattesten kan Dødsårsaksregisteret kunne benyttes i enda større grad som endepunktregister i epidemiologisk forskning om risikofaktorer for demens.

**Videreføre dødsattestkoblinger fra tidligere prosjekt:** I TRAIL-DEM vil vi benytte data fra GENIDEM-prosjektet (6), hvor fylkesundersøkelsene som ble gjennomført i perioden 1974-1988 (7) og Cohort of Norway (CONOR) (8) er koblet med Dødsårsaksregisteret og data fra Statistisk sentralbyrå. Fram til nå har vi kun studert risikofaktorer for total demens i GENIDEM, og ikke hatt mulighet til å studere undergrupper av demens (9-17). Vi har i den forbindelse basert oss på en liten valideringsstudie fra døde ved norske sykehjem fra tidlig på 1990-tallet, som bør oppdateres og inkludere større antall for å dekke ulike demensdiagnosegrupper (18). Studiepopulasjonen i GENIDEM

teller 278 722 deltakere og per januar 2015 var 66 543 av disse døde, hvorav 5 083 hadde demens, enten som underliggende eller medvirkende dødsårsak. Dette tallet vil stige betydelig de kommende årene, og gi oss statistisk styrke til å studere demensdødelighet brutt ned på spesifikke demensdiagnoser, slik som Alzheimers sykdom og vaskulær demens.

**Oppfølging av kliniske data fra NorKog kohorten:** Vi vil samle inn oppfølgingsdata fra personer inkludert i NorKog. Disse oppfølgingsdataene vil være kliniske og biologiske data fra polikliniske kontroller og fra sykehusinnleggelser. Basert på klinisk informasjon før og etter diagnosetidspunktet av demens/kognitiv svikt vil vi kunne se på hvordan modifiserbare risikofaktorer vil kunne påvirke forløpet for disse gruppene. Vi håper å kunne identifisere distinkte grupper med ulikt forløp av demenssykdom og kognitiv svikt, samt undersøke hvilke faktorer som er assosiert med gruppetilhørighet.

**Tidsplan for TRAIL-DEM:** Oppstart 1. mars 2017, og varighet i tre år fram til 1. mars 2020.

**TRAIL-DEM prosjektgruppe:** Ansvarlig for prosjektet er Nasjonal kompetansetjeneste for aldring og helse (NKAH) (som også drifter NorKog) ved administrativ leder Kari Midtbø Kristiansen. Professor Geir Selbæk er fag- og forskningssjef ved NKAH, og er faglig ansvarlig for prosjektet. Medarbeidere fra NKAH og Hukommelsesklinikken på Oslo universitets-sykehus er overlege PhD Anne-Brita Knapskog og PhD-stipendiat Karin Persson. Medarbeider fra Hukommelsesklinikken på Sykehuset Innlandet er lege PhD Sverre Bergh. Øvrige prosjektmedarbeidere er seniorforsker PhD Bjørn Heine Strand, Aldring og helse / Folkehelseinstituttet / Universitetet i Oslo; professor Espen Bjertness, Universitetet i Oslo; professor emeritus dr.med. Knut Engedal (NKAH); Marit Mjørud, sykepleier, PhD (NKAH). Prosjektet har to PhD-studenter: Trine Holt Edwin og Rachel Amland.

«... Alzheimers sykdom var dødsårsak nummer to med 4 126 dødsfall.»



PhD-studentene  
Trine Holt Edwin (t.v.)  
og Rachel Amland  
arbeider med  
TRAIL-DEM-prosjektet.

## Etiske og juridiske forhold

Prosjektet er godkjent av REK, og støttet av midler fra TV-aksjonen i 2013 via Nasjonalforeningen for folkehelsen i perioden 2017-2020.

■ BjornHeine.Strand@fhi.no

## REFERANSER

- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London, United Kingdom: Alzheimer's Disease International (ADI). 2015.
- SHDir. Glemsk, men ikke glemt. Om dagens situasjon og fremtidens utfordringer for å styrke tjenestetilbudet til personer med demens. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet: 2007 2007. Report No.
- Ott A, Breteler MM, van HF, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*. 1995;310(6985):970-3.
- Jimenez G. [Symptoms of Lewy body dementia and clinical course compared with Alzheimer's disease]. *Revista espanola de geriatria y gerontologia*. 2011;46 Suppl 1:19-23.
- Wergeland JN, Selbaek G, Bergh S, Soederhamn U, Kirkevold O. Predictors for Nursing Home Admission and Death among Community-Dwelling People 70 Years and Older Who Receive Domiciliary Care. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2015;5(3):320-9.
- Strand BH, Rosness TA, Bjertness E. Interaksjon av gener og miljø ved demens - GENIDEM-prosjektet. *Demens & Alderspsykiatri* 2015;19(2):9-11.
- Bjartveit K. The Cardiovascular Disease Study in Norwegian Counties. Oslo: 1983 1983. Report No.
- Naess O, Sogaard AJ, Arnesen E, Beckstrom AC, Bjertness E, Engeland A, et al. Cohort profile: cohort of Norway (CONOR). *Int J Epidemiol*. 2008;37(3):481-5.
- Strand BH, Wills AK, Langballe EM, Rosness TA, Engedal K, Bjertness E. Weight Change in Midlife and Risk of Mortality From Dementia up to 35 Years Later. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016.
- Rosness TA, Engedal K, Bjertness E, Strand BH. Association Between Random Measured Glucose Levels in Middle and Old Age and Risk of Dementia-Related Death. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(1):156-61.
- Rosness TA, Strand BH, Bergem AL, Engedal K, Bjertness E. Associations between Physical Activity in Old Age and Dementia-Related Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014;4(3):410-8.
- Strand BH, Langballe EM, Rosness TA, Engedal K, Bjertness E. Does midlife obesity really lower dementia risk? *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015; 3(7):498-9.
- Strand BH, Rosness TA, Engedal K, Magnus P, Bergem AL, Schirmer H, et al. Interaction of Apolipoprotein E Genotypes, Lifestyle Factors and Future Risk of Dementia-Related Mortality: The Cohort of Norway (CONOR). *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2015;40(3-4):137-47.
- Rosness TA, Strand BH, Bergem AL, Nafstad P, Langballe EM, Engedal K, et al. Association of psychological distress late in life and dementia-related mortality. *Aging Ment Health*. 2015:1-8.
- Ormstad H, Rosness TA, Bergem AL, Bjertness E, Strand BH. Alcohol consumption in the elderly and risk of dementia related death - a Norwegian prospective study with a 17-year follow-up. *The International journal of neuroscience*. 2016;126(2):135-44.
- Strand BH, Langballe EM, Rosness TA, Bergem AL, Engedal K, Nafstad P, et al. Age, education and dementia related deaths. The Norwegian Counties Study and The Cohort of Norway. *J Neurol Sci*. 2014.
- Strand BH, Langballe EM, Hjellvik V, Handal M, Naess O, Knudsen GP, et al. Midlife vascular risk factors and their association with dementia deaths: Results from a Norwegian prospective study followed up for 35 years. *J Neurol Sci*. 2013;324(1-2):124-30.
- Bjertness E, Torvik A, Ince PG, Edwardson JA. Validation of Norwegian death certificates on dementia in residents of nursing homes. *Epidemiology*. 1998; 9(5):584-6.