

Blodprov för tidig diagnostik av Alzheimers sjukdom

SBU ALERT-RAPPORT NR 2012-01 • 2012-12-12 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

Alzheimers sjukdom är den i särklass vanligaste orsaken till demens [1]. De vävnadsförändringar som uppstår i hjärnan vid Alzheimers sjukdom är väl beskrivna i den vetenskapliga litteraturen. Förekomsten av vissa ämnen, biomarkörer, i ryggvätskan (cerebrospinalvätskan) avspeglar dessa förändringar. Med ett prov på ryggvätskan genom lumbalpunktion (ryggvätskeprov) kan man idag diagnostisera Alzheimers sjukdom. Ett blodprov skulle dock kunna vara ett enklare sätt att ställa diagnosen.

Fyra potentiella biomarkörer som kan mätas i plasma och serum har studerats för Alzheimers sjukdom: plasma- eller serumnivåer av amyloid β ($A\beta$), auto-antikroppar mot $A\beta$, trombocyt-APP (tbc-APP) och α 1-antichymotrypsin (ACT).

Slutsatser

- Det finns idag ingen biomarkör i blod som kan användas för att ställa diagnosen Alzheimers sjukdom.
- Av de fyra biomarkörer som studerats, har skillnader mellan sjuka och friska personer bara påvisats för tbc-APP. För de övriga biomarkörerna är skillnaden mellan sjuka och friska obetydlig.
- Större och oberoende studier behövs för att klargöra om tbc-APP i blodprov skulle kunna fungera som diagnostiskt hjälpmedel.
- Studier med förfinade, högkänsliga mätmetoder behövs för att identifiera fler biomarkörer som skulle kunna fungera som diagnostiska hjälpmedel.

Metod och målgrupp

Alzheimers sjukdom drabbar framför allt äldre personer, men det förekommer sjukdomsdebut före 65 års ålder [1]. Den vanligaste formen är sporadisk men det finns även ärftliga former som utgör mindre än en promille av alla fall. Ärftligheten är autosomt dominant. Idag söker patienter vård redan vid lätta minnesnedsättningar. I denna tidiga fas av sjukdomen skulle diagnostiska biomarkörer,

som påvisar den underliggande sjukdomsprocessen, vara värdefulla. Sådana biomarkörer finns i cerebrospinalvätskan (total tau, fosfo-tau och den 42 aminosyror långa isoformen av amyloid β ($A\beta$ 42)). De kan påvisa Alzheimers sjukdom med en sensitivitet och specificitet på 80–95 procent, fem till tio år innan patienten uppfyller kriterierna för demens [2]. Det skulle dock vara önskvärt med diagnostiskt användbara markörer i blod för att slippa lumbalpunktion som är svårare och mer tidskrävande än ett blodprov.

I denna rapport har vi gått igenom litteraturen om diagnostiska biomarkörer för Alzheimers sjukdom i blod. Vi har inkluderat både fall-kontrollstudier och longitudinella studier av patienter med lätta kognitiva störningar som senare utvecklar Alzheimers sjukdom (prodromal Alzheimer) [3].

Fråga

- Vilken diagnostisk träffsäkerhet har plasma- eller serumnivåer av $A\beta$, auto-antikroppar mot $A\beta$, trombocyt-APP-kvot (tbc-APPkv) samt ACT för att skilja personer med Alzheimers sjukdom från kognitivt friska kontrollpersoner?

Patientnytta

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (två studier från samma forskargrupp och med brister i studiekvalitet och i överförbarhet) för att bedöma om tbc-APPkv i blodprov kan användas för att beräkna den diagnostiska träffsäkerheten för att identifiera Alzheimers sjukdom (⊕○○○).

Totalt visade sig 45 studier vara relevanta; 21 om plasma- eller serumnivåer av $A\beta$, 8 om auto-antikroppar mot $A\beta$, 6 om tbc-APPkv och 10 om ACT. Studiepopulationen var främst patienter med Alzheimers sjukdom som jämfördes med kognitivt friska kontroller. Vissa studier undersökte även sambandet mellan markörerna och framtida Alzheimers sjukdom i longitudinella kohorter av kognitivt friska äldre eller patienter med milda kognitiva symtom som inte uppfyllde kriterierna för Alzheimers sjukdom vid provtagning. I samtliga studier användes de kliniska

NINCDS-ADRDA-kriterierna från 1984 som referensstandard [4]. I vissa studier användes dessutom DSM- eller ICD-kriterier.

De flesta studier uppmätte inga eller endast kliniskt betydelselösa skillnader mellan Alzheimerpatienter och kontroller för de undersökta biomarkörerna. Studierna om A β , auto-antikroppar mot A β och ACT exkluderades i detta skede (39 stycken) eftersom de inte visade på några diagnostiskt relevanta skillnader.

För tbc-APPkv finns sex studier som uppvisar diagnostiskt potentiellt användbara skillnader mellan kliniskt relevanta jämförelsegrupper. Fyra av de sex studierna exkluderades eftersom diagnostisk träffsäkerhet inte var redovisad. De två återstående studierna bedömdes vara av medelhög kvalitet men de kom från en och samma forskargrupp. Därför behövs större och oberoende studier.

Etiska aspekter

Om det i framtiden skulle komma ett kliniskt användbart blodtest för att diagnostisera sjukdomen, utan att det finns någon effektiv behandling, skulle etiska överväganden bli nödvändiga. Möjligheten att tidigt kunna diagnostisera, men inte behandla, Alzheimers sjukdom skulle kunna medföra lidande för patienter och närstående. I värsta fall skulle det kunna leda till en stigmatisering av

de personer i mycket tidigt stadium av sjukdomen, som kanske inte alls kommer att utveckla en svår sjukdom.

Ett kliniskt användbart blodtest skulle kunna ha flera positiva effekter. En tidig diagnos skulle till exempel kunna ge en förklaring till ett förändrat och kanske märkligt beteende. En tidig diagnos skulle också kunna öka möjligheterna att vidta åtgärder för att förbereda sig inför den senare fasen av sjukdomen.

Ekonomiska aspekter

Då inga säkerställda diagnostiskt användbara metoder har identifierats har ingen analys av kostnader eller kostnadseffektivitet gjorts.

Gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på görs i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Blodprov för tidig diagnostik av Alzheimers sjukdom

Projektgrupp

- **Kaj Blennow**, professor, överläkare, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg
- **Henrik Zetterberg**, professor, överläkare, avdelningschef, Sahlgrenska akademien, Göteborg
- **Pernilla Östlund**, projektledare, SBU, ostlund@sbu.se
- **Ingegerd Mejäre**, biträdande projektledare, SBU
- **Laura Lintamo**, ansvarig för litteratursökning, SBU
- Övriga medverkande från SBU: Anna Attergren Granath, projektassistent, Madelene Lusth Sjöberg, projektassistent, Anders Norlund, hälsoekonom, Lena Wallgren, projektassistent

Granskare

- **Caroline Graff**, professor, Karolinska institutet Huddinge, Stockholm
- **Oskar Hansson**, docent, Lunds universitet, Lund
- **Nils-Eric Sahlin**, professor, Lunds universitet, Lund

Problembeskrivning

Idag ställs Alzheimerdiagnos först när patienten börjar visa tecken på demens, dvs i ett sent skede av sjukdomsförloppet [1]. En revidering av sjukdomskriterierna pågår (www.alz.org/research/diagnostic_criteria). Det pågår även intensiv forskning för att finna diagnostiskt användbara biomarkörer för den sjukdomsprocess som orsakar demens. Biomarkörer kommer att bli särskilt betydelsefulla om vi i framtiden får tillgång till läkemedel som bromsar den neurodegenerativa processen vid Alzheimers sjukdom och andra demensorsakande sjukdomar.

Biomarkörer i ryggvätskan (cerebrospinalvätska) (totaltau, fosfo-tau och A β 42) identifierar Alzheimers sjukdom med en sensitivitet och en specificitet på 80–95 procent hos patienter med mild kognitiv störning eller demens [2]. För att slippa lumbalpunktion skulle det vara av värde att identifiera biomarkörer i blod. Men idag saknas effektiva blodtester för att diagnostisera Alzheimers sjukdom. Mycket hopp har satts till genstudier. En variant av apolipoprotein E-genen (APOE e4) är en säkerställd riskgen för Alzheimers sjukdom. Det råder dock konsensus om att dess värde för individuell riskbedömning eller diagnos är otillräckligt [5]. Effekttorleken för övriga riskgener är betydligt mindre (www.alzgene.org) och genmarkörer utvärderas inte i denna rapport.

Rapporten baseras på litteratur som undersöker potentiella biomarkörer i blod för att diagnostisera Alzheimers sjukdom. De biomarkörer som i litteraturen har föreslagits vara av diagnostiskt värde i minst en publikation och som utvärderats i oberoende studier har inkluderats i den här rapporten. Studier om följande potentiella biomarkörer har utvärderats:

- plasma- eller serumnivåer av amyloid β (A β)
- auto-antikroppar mot A β
- trombocyt-amyloid-betaproteinprekursor (tbc-APP)
- α 1-antichymotrypsin (ACT).

Av dessa fyra potentiella biomarkörer är det bara tbc-APPkv som uppvisar diagnostiskt betydande skillnader i plasmanivåer mellan personer med Alzheimers sjukdom och kognitivt friska kontroller.

Frågor och avgränsningar

- Vilken diagnostisk träffsäkerhet har plasma- eller serumnivåer av A β , auto-antikroppar mot A β , tbc-APPkv samt ACT för att skilja personer med Alzheimers sjukdom från kognitivt friska kontrollpersoner?

De studier som inkluderats uppfyllde följande villkor:

- **Studietyp:** Tvärsnittsstudier och prospektiva kohortstudier.
- **Patientgrupp:** Personer med mild kognitiv störning eller Alzheimers sjukdom.
- **Indextest:** Blod-, plasma- eller serumprov för analys av biomarkörer. Biomarkören har föreslagits vara av diagnostiskt värde i minst en publikation. Indextestet ska vara beskrivet i tillräcklig detalj för att möjliggöra replikering.
- **Referenstest:** Neuropatologi eller kliniska kriterier för Alzheimers sjukdom enligt ICD-10, DSM-IV eller NINCDS-ADRDA.
- **Effektmått:** Sensitivitet/specificitet (eller ska gå att räkna ut).
- **Övrigt:** Att antalet undersökta individer överstiger 20 per grupp.

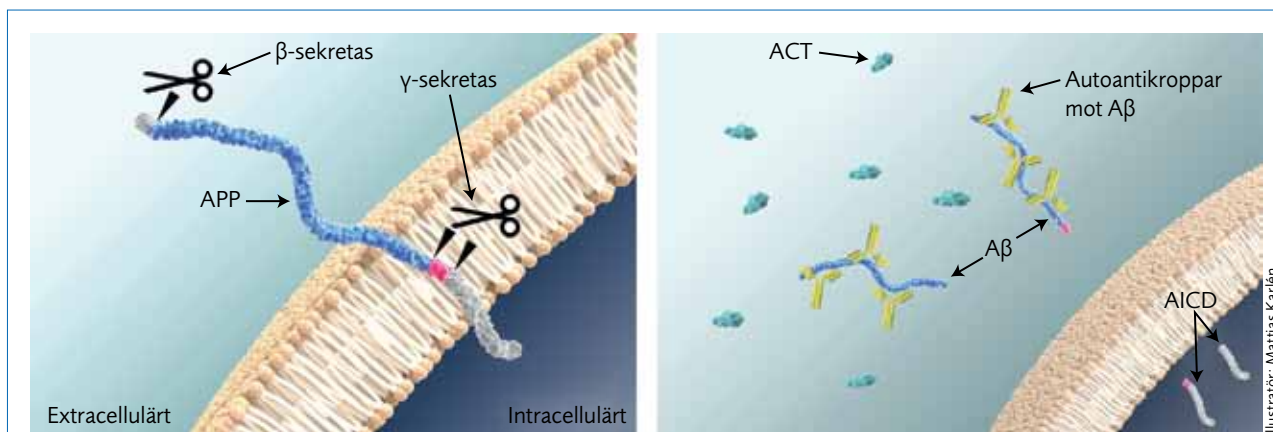
Beskrivning av den utvärderade metoden

Bestämning av plasma- eller serumnivåer av A β och ACT görs med antikroppsbaseade metoder där specifika antikroppar binder till analyten och ger upphov till ett komplex. Detektion av komplexet sker sedan med hjälp av ljusspridning (nefelometri), förändrad migration i gel (immunodiffusion) eller, efter tillsats av ytterligare en enzymmärkt antikropp där enzymreaktionen ger en färgad eller fluorescerande produkt som kan mätas.

Auto-antikroppar mot A β detekteras med ELISA eller en principiellt liknande metod (RIA). Där får patientens serum eller plasma reagera med immobiliserat A β följt av tillsats av en konjugerad antikropp, som känner igen eventuella inbundna antikroppar och detekteras med hjälp av en enzymreaktion. Tbc-APPkv mäts genom isolering av trombocyter från helblod, homogenisering av cellerna och Western blot, som är en gelbaserad metod där trombo-

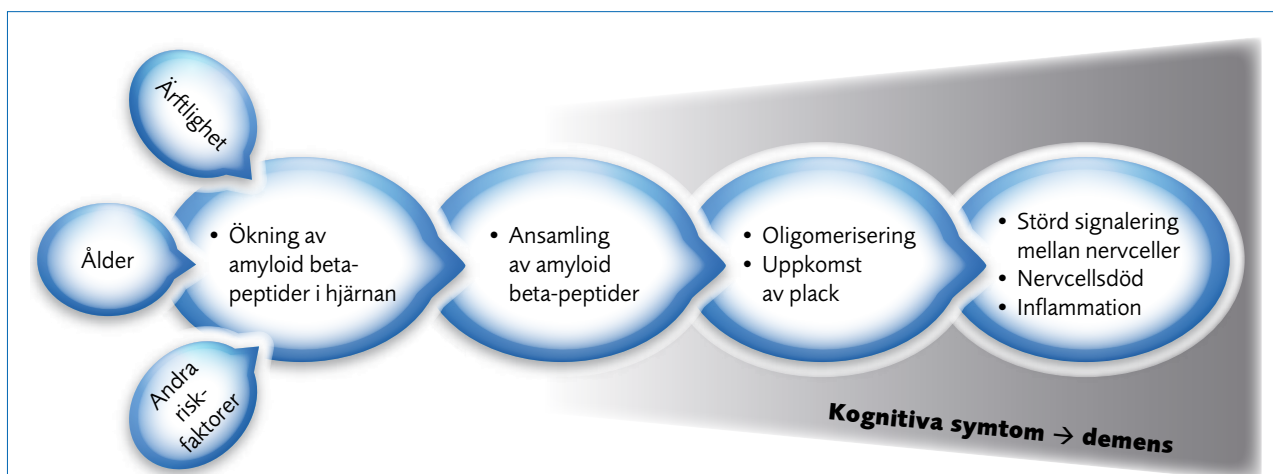
cytproteiner separeras på en polyakrylamidgel, och APP detekteras med hjälp av antikroppar.

ELISA, RIA och nefelometri är kvantitativa metoder som används rutinmässigt i kliniskt kemiska laboratorier, medan Western blot är en kvalitativ eller semi-kvantitativ metod med många manuella steg som inte lämpar sig för automatisering.



Figur 1 Potentiella biomarkörer i blod för att diagnostisera Alzheimers sjukdom.

Amyloid-beta-proteinprekursor (APP) sitter i cellmembranet. Enzymet gamma-sekretas har flera klyvställen på APP och beroende på var enzymet klyver, genereras antingen ett protein som är 40 aminosyror långt (Amyloid β 40; A β 40) eller ett protein som är 42 aminosyror långt (A β 42). APP klyvs även av enzymet beta-sekretas. A β förekommer fritt utanför cellen (extracellulärt). Om patienten har auto-antikroppar mot A β , kan dessa binda in, men exakt om och hur detta sker är osäkert. α 1-antichymotrypsin (ACT) är ett annat extracellulärt protein som kan interagera med A β . Den delen av APP som blir kvar kallas APP intracellulär domain (AICD) och stannar kvar inne i cellen (intracellulärt).



Figur 2 Amyloidkaskadhypotesen om Alzheimers sjukdom.

Amyloidkaskadhypotesen är den mest accepterade hypotesen om vad som orsakar Alzheimers sjukdom. Hypotesen utgår från att amyloid beta-peptider (A β) ansamlas i hjärnan. Ansamlingar i form av plack stör signalering mellan nervceller och leder till nervcellsdöd vid Alzheimers sjukdom. Hypotesen stöds av en mängd genetiska, neuropatologiska, neurokemiska och experimentella data men är fortfarande omdiskuterad. Detta beror främst på att en del människor verkar tåla ganska stor ansamling av A β i hjärnan utan att uppvisa tydliga kognitiva symptom.

Oligomerisering = bildandet av en struktur bestående av flera molekyler. Jämför monomer = en molekyl, dimer = två molekyler;
Plack = kallas även senila plack och är fläckvisa förändringar i hjärnan som till stora delar består av ansamlade A β .

Relation till andra metoder

Den metod som används för att ställa diagnosen Alzheimers sjukdom idag är diagnostik enligt kliniska kriterier (NINCDS-ADRDA, ICD-10 eller DSM-IV). Som stöd i den kliniska diagnostiken görs vanligtvis undersökningar avseende minnes- och tankefunktioner, språk, orienteringsförmåga samt praktisk förmåga. Laboratorieanalys av blodprov görs i regel för att utesluta andra sjukdomar som påverkar minnet. En avbildning av hjärnan (CT eller MR) brukar i regel ingå i utredningen. Specialundersökningar såsom undersökning av cerebrospinalvätskan eller blodflödesmätning i hjärnan är andra metoder som förekommer.

Resultat

Det finns i dagsläget ingen biomarkör som genom blodprov kan användas för att diagnostisera Alzheimers sjukdom.

Diagnostisk träffsäkerhet

Vilken diagnostisk träffsäkerhet har tbc-APPkv för att skilja personer med Alzheimers sjukdom från kognitivt friska kontroller?

Två studier inkluderades från en forskargrupp, Padovani och medarbetare (Tabell 1) [7,8]. I båda studierna mättes tbc-APPkv med Western blot-teknik.

I en studie från 2001 ingick 52 kognitivt friska personer och 85 personer med Alzheimers sjukdom (AD). Medelåldern i kontrollgruppen var 52 år och i AD-gruppen 68 år. Den diagnostiska träffsäkerheten beräknades vid cut-off 0,57 (kvoten mellan den optiska densiteten av de två olika formerna av APP med olika molekylvikt). Sensitiviteten var 88 procent och specificiteten 89 procent. Cut-offnivån är datadriven, vilket innebär att man inte har bestämt i förväg var cut-offnivån ska ligga utan bestämt den utifrån resultaten i studien.

I en studie från 2002 mättes tbc-APPkv hos 25 kognitivt friska, åldersmatchade kontroller och 56 personer med Alzheimers. En grupp med MCI (lätt kognitiv störning) fanns också i studien men ingick inte i beräkningarna för den diagnostiska träffsäkerheten. Sensitiviteten var 86–89 procent och specificiteten var 88 procent vid en cut-off på 0,6 (kvoten mellan den optiska densiteten av de två olika formerna av APP med olika molekylvikt). I studien hävdas att denna cut-offnivå baseras på tidigare studier men det framgår inte vilka studier som avses.

Övriga studier om tbc-APPkv

Utöver de två studier som anger sensitivitet och specificitet (Tabell 1) återfanns ytterligare fyra studier som jämför plasmanivåer mellan patienter med Alzheimers och friska kontroller (Tabell 7 i Bilaga 1 på www.sbu.se/201201) [43–46]. Samtliga dessa studier visar på sänkt tbc-APPkv

vid Alzheimers. Dessa studier ligger inte till grund för de evidensgraderade resultaten i denna rapport.

Övriga potentiella biomarkörer

Plasma-/serumnivåer av Aβ

Av de 21 studier som undersökte plasma- eller serumnivåer av Aβ var det två som redovisade diagnostisk träffsäkerhet i form av sensitivitet och specificitet (Tabell 2, 3 och 4 i Bilaga 1 på www.sbu.se/201201) [6,10,14,19–36]. En av dessa bedömdes ha låg studiekvalitet pga avsaknad av uppgift om referensstandard (Tabell 3 i Bilaga 1 på www.sbu.se/201201) [10]. Studien av Blasko och medarbetare bedömdes ha hög studiekvalitet (Tabell 2 i Bilaga 1 på www.sbu.se/201201) [6]. Nivåer av Aβ₄₂ mättes med ELISA hos 585 kognitivt friska personer, 20 personer med Alzheimers sjukdom och en person med schizofreni. Alla som ingick i studien hade uppnått en ålder av 75 år. Efter 30 månader gjordes ytterligare en bedömning av den kognitiva förmågan. Då hade 83 personer utvecklat en mild kognitiv störning och 90 personer fick diagnosen Alzheimers sjukdom. För personer som var kognitivt friska när studien startade och som därefter vid uppföljningen utvecklat Alzheimers sjukdom var sensitiviteten 54 procent och specificiteten 63 procent. Aβ₄₂-nivåerna ökade med 20 pg/mL hos dessa personer.

Sammantaget visar studierna inga skillnader eller skillnader som saknar diagnostisk betydelse mellan personer med Alzheimers sjukdom och kontroller avseende plasma- eller serumnivåer av Aβ.

Anti-Aβ-antikroppar

Åtta studier identifierades som undersökte nivåer av auto-antikroppar mot Aβ (Tabell 5 och 6 i Bilaga 1 på www.sbu.se/201201) [11,12,37–42]. Två av dessa redovisade diagnostisk träffsäkerhet i form av sensitivitet och specificitet. På grund av omatchade grupper [11] och bristande beskrivning av indextestet [12] bedömdes båda vara av låg studiekvalitet (Tabell 5 i Bilaga 1 på www.sbu.se/201201). Två studier visade högre förekomst av anti-Aβ-antikroppar vid Alzheimers sjukdom. Fyra studier visade däremot på lägre nivåer vid Alzheimers sjukdom. Sammantaget kan sägas att samtliga studier visade på en stor överlappning mellan grupperna och inga diagnostiskt relevanta skillnader i nivåer av auto-antikroppar mot Aβ.

ACT

Totalt tio studier identifierades som undersökte ACT (Tabell 8, 9 och 10 i Bilaga 1 på www.sbu.se/201201) [9, 13–15,47–52]. Tre studier redovisade sensitivitet och specificitet. Två bedömdes vara av låg kvalitet; det var dels Licastro och medarbetare [13] som saknade uppgift om vilken referensstandard som använts och dels Matsubara och medarbetare [14] som hade dåligt matchade grupper

Tabell 1 Sammanfattning av studier på serum- eller plasmanivåer av tbc-APPkv som anger sensitivitet och specificitet.

Författare År, referens Land	Studiedesign	Population Bortfall	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Padovani et al 2001 [8] Italien	Tvärsnittsstudie <u>Studietid</u> Ej angivet <u>Markör</u> APPkv <u>System</u> Trombocyter <u>Analysmetod</u> Western blot Antikropp: mAb 22C11 <u>Referenstest</u> Diagnos enligt NINCDS-ADRD	AD=85 K=52 <u>Ålder</u> AD: 68,0±10,01 K: 52,1±19,7 <u>Kön</u> AD: 58,8% kvinnor K: 42,3% kvinnor <u>Bortfall</u> Ej angivet	AD-patienter hade APPkv (medel ± SD) på 0,35±0,18 OD jämfört med kontroller som hade 0,92±0,38 OD En cut-off på 0,57 gav: sensitivitet: 88% specificitet: 89%	Medelhög studiekvalitet <u>Kommentarer</u> Cut-offnivå datadriven Endast Alzheimerpatienter och kontroller Samma forskargrupp som Padovani och medarbetare 2002 [7]
Padovani et al 2002 [7] Italien	Tvärsnittsstudie <u>Studietid</u> Ej angivet <u>Markör</u> APPkv <u>System</u> Trombocyter <u>Analysmetod</u> Western blot <u>Referenstest</u> Diagnos enligt NINCDS-ADRD	AD=56 K=25 <u>Ålder</u> vmAD: 66,2±6,9 mAD: 69,2±8,5 <u>Kön</u> AD: 62,5% kvinnor K: 44% kvinnor <u>Bortfall</u> Ej tydligt angivet	AD-patienter hade APPkv (medel ± SD) på 0,44±0,24 OD, MCI-patienter 0,62±0,33 OD och kontroller 0,93±0,30 OD En cut-off på 0,60 gav: sensitivitet: 86–89% specificitet: 87%	Medelhög studiekvalitet <u>Kommentarer</u> Studien innefattar kontroller, patienter med mild kognitiv sjukdom samt mild AD, men hur dessa selekterades är inte tydligt beskrivet Cut-offnivå datadriven Samma forskargrupp som Padovani och medarbetare 2001 [8]

A β 42 = Amyloid β ; **ACT** = α 1-antichymotrypsin; **AD** = Alzheimer's disease (Alzheimers sjukdom); **APPkv** = Amyloid-betaproteinprekursorkvot; **ELISA** = Enzyme-linked immunosorbent assay; **K** = Kontrollgrupp; **MCI** = Mild cognitive impairment (lätt kognitiv störning); **mAD** = Mild Alzheimer's disease; **NINCDS-ADRD** = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; **OD** = Optiska densiteter; **SD** = Standardavvikelse; **vmAD** = Very mild Alzheimer's disease

(Tabell 9 i Bilaga 1 på www.sbu.se/201201). En studie från 1995 av Lieberman och medarbetare bedömdes vara av medelhög studiekvalitet [9]. I den mättes serumnivåer av ACT med radial immunodiffusion hos 57 personer med Alzheimers sjukdom och 67 kontroller. Grupperna var inte ålders- eller könsmatchade. Medelåldern i AD- och kontrollgruppen var 80 respektive 70 år och andelen män var 46 respektive 57 procent. Vid en cut-offnivå på 60 mg/dL ACT är sensitiviteten 82 procent och specificiteten 74 procent (Tabell 8 i Bilaga 1 på www.sbu.se/201201).

Sammantaget visade sju av de tio studierna högre nivåer av serum-/plasma-ACT vid Alzheimers sjukdom, dock med stort överlapp gentemot kontrollerna. En av studierna visade inte på någon skillnad. I en studie var associationen starkast till vaskulär Alzheimersjukdom, dvs Alzheimers sjukdom med betydande cerebrovaskulär samsjuklighet [15].

Diskussion av resultat

Det saknas i dagsläget biomarkörer för Alzheimers sjukdom i blod och vi är långt från ett kliniskt användbart blodtest för att diagnostisera sjukdomen. Det finns ett stort antal möjliga biomarkörer för Alzheimers sjukdom i blod men skillnaderna är små och separerar inte grupper på något diagnostiskt meningsfullt sätt [2]. Endast ett fåtal biomarkörer har undersökts avseende diagnostisk användbarhet. Inga av de inkluderade studierna visade på några kliniskt relevanta skillnader vad avser plasma- eller serumnivåer av A β , auto-antikroppar mot A β eller ACT. Två studier visar att tbc-APPkv skulle kunna vara av diagnostiskt värde men dessa studier kommer från samma forskargrupp och den använda metoden innebär många manuella steg och lämpar sig inte för bruk i klinisk kemisk rutin.

Ekonomiska aspekter

Då inga säkerställda diagnostiskt användbara metoder har identifierats har ingen analys av kostnader eller kostnadseffektivitet gjorts.

Sjukvårdens struktur och organisation

Då inga säkerställda diagnostiskt användbara metoder har identifierats har ingen analys av möjligheten till införande i den kliniska rutinen gjorts.

Etiska aspekter

Kommer det i framtiden ett kliniskt användbart blodtest för att diagnostisera sjukdomen, men utan att det finns någon botande behandling, kommer etiska överväganden bli nödvändiga. Möjligheten att kunna förutsäga, men inte bota, Alzheimers sjukdom kan medföra lidande för patienter och närstående. I värsta fall kan det leda till en stigmatisering av den som bär på sjukdomen. Men ett kliniskt användbart blodtest skulle också kunna ge fler positiva effekter. Man får en förklaring till ett förändrat och kanske oförklarligt beteende. En tidig diagnos ökar möjligheterna för såväl patienter som anhöriga att förbereda sig inför sjukdomen och ökar möjligheterna till tidiga behandlingsinsatser.

Identifierade kunskapsluckor

Vi saknar i dagsläget kliniskt användbara blodtester för Alzheimers sjukdom. I den neurodegenerativa processen sker dock mycket som borde återspegla sig i blodet: nervceller faller sönder, proteiner aggregerar och astrogliala celler reagerar. Med förfinade högkänsliga mätmetoder borde det vara möjligt att uppmäta denna typ av förändringar i blodet och inte bara i cerebrospinalvätska. Fler studier behövs på detta område. Bland de utvärderade potentiella biomarkörerna sticker tbc-APPkv ut som en potentiellt lovande kandidat. Den diagnostiska träffsäkerheten behöver dock utvärderas i fler och oberoende studier för att verifiera fynden. Avsaknaden av oberoende studier avseende tbc-APPkv:s diagnostiska träffsäkerhet är i sig att betrakta som en kunskapslucka.

Pågående studier

Ett stort antal proteomikstudier i blod pågår eller har nyss avslutats [16–18]. Förhoppningsvis kommer de att leda till upptäckten av nya biomarkörer eller proteinprofiler med en starkare association till Alzheimers sjukdom än de som i dagsläget finns till hands.

Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

Generella inklusionskriterier

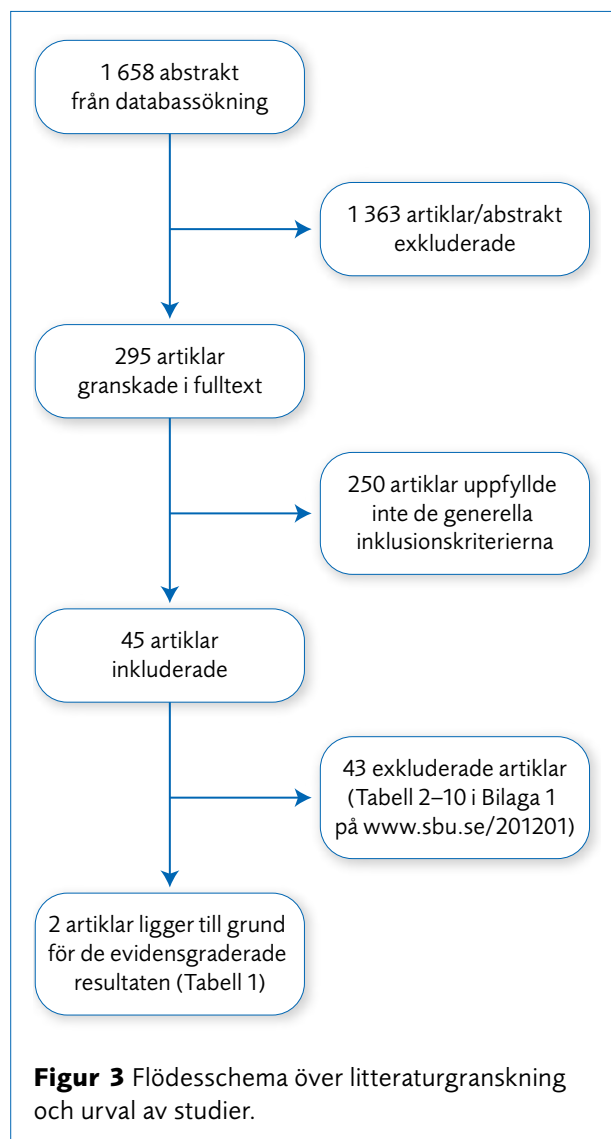
- publikation på engelska, svenska, norska eller danska
- originalstudie eller systematisk översikt

- humanstudie
- antal patienter i studien är fler än 20
- tvärsnittsstudier eller prospektiva studier.

Litteratursökning och urval av studier

Litteratursökningen har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase t o m februari 2012. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Bilaga 2 på www.sbu.se/201201. Förutom sökningar i databaser har referenslistor i relevanta arbeten granskats.

I enlighet med SBU:s metodik granskades de abstraktlistor, som genererades vid databassökningen i detta projekt, av de sakkunniga oberoende av varandra. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde som relevanta för frågeställningarna beställdes i fulltext. De studier som vid granskning i fulltext inte visade sig uppfylla inklusionskriterierna eller bedömdes ha låg studiekvalitet exkluderades (Figur 3 samt Bilaga 1 på www.sbu.se/201201).



Figur 3 Flödesschema över litteraturgranskning och urval av studier.

Kvalitetsgranskning och evidensgradering

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. Som stöd för bedömningen användes en granskningsmall för bedömning av diagnostiska studier (Bilaga 3) och studierna graderades med måtten hög, medelhög eller låg studiekvalitet. Data från studierna infördes i en tabell tillsammans med bedömd studiekvalitet samt eventuella kommentarer. Enbart studier som uppnått minst medelhög studiekvalitet har tabellerats.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande/förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos-respons-samband. Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer, se sidan 2. Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

Inkluderade studier

1. Padovani et al, 2001, Italien [8]
2. Padovani et al, 2002, Italien [7]

Förkortningar och ordförklaringar

ACT – α 1-antichymotrypsin

A β – Amyloid β

AD – Alzheimer's disease (Alzheimers sjukdom)

APP – Amyloid-betaproteinprekursor

Autosomalt dominant – en autosomal sjukdom innebär att den förändrade (muterade) genen sitter på de vanliga kromosomerna, autosomerna, och inte på könskromosomerna. Dominant betyder att det räcker att en allel är muterad för att det ska leda till sjukdom

ELISA – Enzyme-linked immunsorbent assay

MCI – Mild cognitive impairment (lätt kognitiv störning)

RIA – Radioimmunoassay

Sporadisk Alzheimers sjukdom – inga kända ärftliga (genetiska) orsaker

Tbc-APPkv – Trombocyt-APP-kvot

Referenser

1. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006;368:387-403.
2. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:131-44.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-27.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
5. McConnell LM, Sanders GD, Owens DK. Evaluation of genetic tests: APOE genotyping for the diagnosis of Alzheimer disease. *Genet Test* 1999;3:47-53.
6. Blasko I, Jellinger K, Kemmler G, Krampla W, Jungwirth S, Wichart I, et al. Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: prediction by plasma amyloid beta 42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine. *Neurobiol Aging* 2008;29:1-11.
7. Padovani A, Borroni B, Colciaghi F, Pettenati C, Cottini E, Agosti C, et al. Abnormalities in the pattern of platelet amyloid precursor protein forms in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002;59:71-5.
8. Padovani A, Pastorino L, Borroni B, Colciaghi F, Rozzini L, Monastero R, et al. Amyloid precursor protein in platelets: a peripheral marker for the diagnosis of sporadic AD. *Neurology* 2001;57:2243-8.
9. Lieberman J, Schleissner L, Tachiki KH, Kling AS. Serum alpha 1-antichymotrypsin level as a marker for Alzheimer-type dementia. *Neurobiol Aging* 1995;16:747-53.
10. Baranowska-Bik A, Bik W, Wolinska-Witort E, Martynska L, Chmielowska M, Barcikowska M, et al. Plasma beta amyloid and cytokine profile in women with Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:75-9.
11. Brettschneider S, Morgenthaler NG, Teipel SJ, Fischer-Schulz C, Burger K, Dodel R, et al. Decreased serum amyloid beta(1-42) autoantibody levels in Alzheimer's disease, determined by a newly developed immuno-precipitation assay with radiolabeled amyloid beta(1-42) peptide. *Biol Psychiatry* 2005;57:813-6.
12. Xu W, Kawarabayashi T, Matsubara E, Deguchi K, Murakami T, Harigaya Y, et al. Plasma antibodies to Abeta40 and Abeta42 in patients with Alzheimer's disease and normal controls. *Brain Res* 2008;1219:169-79.
13. Licastro F, Masliah E, Pedrini S, Thal LJ. Blood levels of alpha-1-antichymotrypsin and risk factors for Alzheimer's disease: effects of gender and apolipoprotein E genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:25-8.
14. Matsubara E, Ghiso J, Frangione B, Amari M, Tomidokoro Y, Ikeda Y, et al. Lipoprotein-free amyloidogenic peptides in plasma are elevated in patients with sporadic Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Ann Neurol* 1999;45:537-41.
15. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenbergh A, van Swieten JC, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study. *Arch Neurol* 2004;61:668-72.
16. Thambisetty M, Simmons A, Velayudhan L, Hye A, Campbell J, Zhang Y, et al. Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:739-48.

17. Ray S, Britschgi M, Herbert C, Takeda-Uchimura Y, Boxer A, Blennow K, et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med* 2007;13:1359-62.
18. Hye A, Lynham S, Thambisetty M, Causevic M, Campbell J, Byers HL, et al. Proteome-based plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Brain* 2006;129:3042-50.
19. Tamaoka A, Fukushima T, Sawamura N, Ishikawa K, Oguni E, Komatsuzaki Y, et al. Amyloid beta protein in plasma from patients with sporadic Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1996;141:65-8.
20. Mehta PD, Pirttila T, Mehta SP, Sersen EA, Aisen PS, Wisniewski HM. Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000;57:100-5.
21. Mayeux R, Honig LS, Tang MX, Manly J, Stern Y, Schupf N, et al. Plasma A[beta]40 and A[beta]42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology* 2003;61:1185-90.
22. Fukumoto H, Tennis M, Locascio JJ, Hyman BT, Growdon JH, Irizarry MC. Age but not diagnosis is the main predictor of plasma amyloid beta-protein levels. *Arch Neurol* 2003;60:958-64.
23. Sobow T, Flirski M, Kloszewska I, Liberski PP. Plasma levels of alpha beta peptides are altered in amnesic mild cognitive impairment but not in sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2005;65:117-24.
24. van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MM. Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:655-60.
25. Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, Boeve BF, Knopman DS, Ivnik RJ, et al. Association of low plasma Abeta42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007;64:354-62.
26. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol* 2007;64:343-9.
27. Abdullah L, Paris D, Luis C, Quadros A, Parrish J, Valdes L, et al. The influence of diagnosis, intra- and inter-person variability on serum and plasma Abeta levels. *Neurosci Lett* 2007;428:53-8.
28. Lopez OL, Kuller LH, Mehta PD, Becker JT, Gach HM, Sweet RA, et al. Plasma amyloid levels and the risk of AD in normal subjects in the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2008;70:1664-71.
29. Schupf N, Tang MX, Fukuyama H, Manly J, Andrews H, Mehta P, et al. Peripheral Abeta subspecies as risk biomarkers of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:14052-7.
30. Ait-ghezala G, Abdullah L, Volmar CH, Paris D, Luis CA, Quadros A, et al. Diagnostic utility of APOE, soluble CD40, CD40L, and Abeta1-40 levels in plasma in Alzheimer's disease. *Cytokine* 2008;44:283-7.
31. Frankfort SV, van Campen JP, Tulner LR, Beijnen JH. Serum amyloid beta peptides in patients with dementia and age-matched non-demented controls as detected by surface-enhanced laser desorption ionisation-time of flight mass spectrometry (SELDI-TOF MS). *Curr Clin Pharmacol* 2008;3:144-54.
32. Sundelof J, Giedraitis V, Irizarry MC, Sundstrom J, Ingelsson E, Ronnema E, et al. Plasma beta amyloid and the risk of Alzheimer disease and dementia in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Arch Neurol* 2008;65:256-63.
33. Lambert JC, Schraen-Maschke S, Richard F, Fievet N, Rouaud O, Berr C, et al. Association of plasma amyloid beta with risk of dementia: the prospective Three-City Study. *Neurology* 2009;73:847-53.
34. Luis CA, Abdullah L, Paris D, Quadros A, Mullan M, Mouzon B, et al. Serum beta-amyloid correlates with neuropsychological impairment. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2009;16:203-18.
35. Le Bastard N, Aerts L, Leurs J, Blomme W, De Deyn PP, Engelborghs S. No correlation between time-linked plasma and CSF Abeta levels. *Neurochem Int* 2009;55:820-5.
36. Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Andreasson U, Londos E, et al. Evaluation of plasma Abeta(40) and Abeta(42) as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2010;31:357-67.
37. Weksler ME, Relkin N, Turkenich R, LaRusse S, Zhou L, Szabo P. Patients with Alzheimer disease have lower levels of serum anti-amyloid peptide antibodies than healthy elderly individuals. *Exp Gerontol* 2002;37:943-8.
38. Mruthinti S, Buccafusco JJ, Hill WD, Waller JL, Jackson TW, Zamrini EY, et al. Autoimmunity in Alzheimer's disease: increased levels of circulating IgGs binding Abeta and RAGE peptides. *Neurobiol Aging* 2004;25:1023-32.
39. Moir RD, Tseitin KA, Soscia S, Hyman BT, Irizarry MC, Tanzi RE. Autoantibodies to redox-modified oligomeric Abeta are attenuated in the plasma of Alzheimer's disease patients. *J Biol Chem* 2005;280:17458-63.
40. Jianping L, Zhibing Y, Wei Q, Zhikai C, Jie X, Jinbiao L. Low avidity and level of serum anti-Abeta antibodies in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:127-32.
41. Song MS, Mook-Jung I, Lee HJ, Min JY, Park MH. Serum anti-amyloid-beta antibodies and Alzheimer's disease in elderly Korean patients. *J Int Med Res* 2007;35:301-6.
42. Gustaw KA, Garrett MR, Lee HG, Castellani RJ, Zagorski MG, Prakasam A, et al. Antigen-antibody dissociation in Alzheimer disease: a novel approach to diagnosis. *J Neurochem* 2008;106:1350-6.
43. Di Luca M, Pastorino L, Bianchetti A, Perez J, Vignolo LA, Lenzi GL, et al. Differential level of platelet amyloid beta precursor protein isoforms: an early marker for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1195-200.
44. Borroni B, Colciaghi F, Corsini P, Akkawi N, Rozzini L, Del Zotto E, et al. Early stages of probable Alzheimer disease are associated with changes in platelet amyloid precursor protein forms. *Neurol Sci* 2002;23:207-10.
45. Sanchez-Gonzalez VJ, Ortiz GG, Gallegos-Arreola P, Macias-Islas MA, Arias-Merino ED, Loera-Castaneda V, et al. Altered beta-amyloid precursor protein isoforms in Mexican Alzheimer's Disease patients. *Dis Markers* 2006;22:119-25.
46. Zainaghi IA, Forlenza OV, Gattaz WF. Abnormal APP processing in platelets of patients with Alzheimer's disease: correlations with membrane fluidity and cognitive decline. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;192:547-53.
47. Pirttila T, Mehta PD, Frey H, Wisniewski HM. Alpha 1-antichymotrypsin and IL-1 beta are not increased in CSF or serum in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1994;15:313-7.
48. Licastro F, Pedrini S, Caputo L, Annoni G, Davis LJ, Ferri C, et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol* 2000;103:97-102.
49. McIlroy SP, Vahidassr MD, Savage DA, Lloyd F, Patterson CC, Lawson JT, et al. Association of serum AACT levels and AACT signal polymorphism with late-onset Alzheimer's disease in Northern Ireland. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:260-6.
50. DeKosky ST, Ikonovic MD, Wang X, Farlow M, Wisniewski S, Lopez OL, et al. Plasma and cerebrospinal fluid alpha1-antichymotrypsin levels in Alzheimer's disease: correlation with cognitive impairment. *Ann Neurol* 2003;53:81-90.
51. Nielsen HM, Minthon L, Londos E, Blennow K, Miranda E, Perez J, et al. Plasma and CSF serpins in Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2007;69:1569-79.
52. Porcellini E, Davis EJ, Chiappelli M, Ianni E, Di Stefano G, Forti P, et al. Elevated plasma levels of alpha-1-anti-chymotrypsin in age-related cognitive decline and Alzheimer's disease: a potential therapeutic target. *Curr Pharm Des* 2008;14:2659-64.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Alert-rapporterna tas fram i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läke medelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet).

Denna utvärdering publicerades år 2012. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

SBU Alert-rapport 2012-01 • ISSN 1652-7151 (webb)
 Rapporten kan beställas från SBU:
 Internet: www.sbu.se • Telefon: 08-412 32 00

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
 Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad
 Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi
 Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
 Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik
 Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi
 Lennart Iselius, Docent, Allmänkirurgi, Klin genetik (repr SKL)
 Eva Lindström, Docent, Psykiatri
 Ylva Nilsagård, Med dr, Sjukgymnastik
 Viveca Odling, Professor, Gynekologi (repr LV)
 Jenny Rehnman, Fil dr (repr SoS)
 Anders Rydh, Docent, Med radiologi, Nuklearmedicin
 Svante Twetman, Professor, Pedodonti, Kariologi
 Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik

SBU:s nämnds arbetsutskott

Kjell Asplund, Susanna Axelsson, Jan Liliemark,
 Nina Rehnqvist, Måns Rosén, Ewalotte Ränzlöv
 och Sofia Tranæus.

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
 Programchef: Sofia Tranæus, SBU
 Grafisk produktion: Elin Rye-Danjensen, SBU