

National klinisk retningslinje for diagnostik af mild cognitive impairment og demens HØRINGSVERSION

Hovedforfatter
Sundhedsstyrelsen



Sundhedsstyrelsen

Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
sst@sst.dk

www.sundhedsstyrelsen.dk

Indhold

Centrale budskaber	4
1 - Læsevejledning	7
2 - Indledning.....	9
3 - Bør man anvende en kort kognitiv test i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens til at afklare, om der foreligger kognitiv svækkelse?.....	12
4 - Bør man anvende strukturel scanning af hjernen i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens?	17
5 - Bør man foretage en systematisk vurdering af praktisk funktionsevne i hverdagen vha. et rating-instrument/spørgeskema i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens?	24
6 - Bør man anvende biomarkører for Alzheimers sygdom i forbindelse med udredning af MCI?.....	29
7 - Bør man anvende biomarkører med henblik på at skelne mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme?.....	38
8 - Bør man anvende funktionel scanning (18F-FDG PET) med henblik på at skelne mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme?	45
9 - Bør man anvende dopamintransporter-scanning (DAT-SPECT) ved tvivl om, hvorvidt en patient har en demenssygdom indenfor Parkinsonspektret?.....	51
10 - Bør man anvende neuropsykologisk undersøgelse ved tvivl om, hvorvidt der foreligger MCI eller demens?	57
11 - Baggrund.....	62
12 - Implementering.....	64
13 - Monitorering.....	65
14 - Opdatering og videre forskning.....	66
15 - Beskrivelse af anvendt metode.....	67
16 - Fokuserede spørgsmål	68
17 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	74
18 - Søgebeskrivelse og evidensvurderinger	76
19 - Arbejdsgruppen og referencegruppen	77
20 - Forkortelser og begreber	79
Referencer	81

Centrale budskaber

1 - Læsevejledning

2 - Indledning

3 - Bør man anvende en kort kognitiv test i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens til at afklare, om der foreligger kognitiv svækkelse?

Stærk anbefaling

Anvend en kort kognitiv test i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens for at få en systematisk, struktureret vurdering af det kognitive funktionsniveau.

En kort kognitiv test kan aldrig stå alene og resultatet bør altid forstås i lyset af andre undersøgelsesresultater og den samlede kliniske kontekst.

Trods visse metodemæssige svagheder i evidensgrundlaget støtter resultaterne, at en kort kognitiv test bidrager med relevant information ved udredning for demens og MCI. Der er ikke dokumentation for, at en kort kognitiv test isoleret set kan bidrage væsentligt til at forudsige hvilke personer med MCI, der med tiden vil udvikle demens.

4 - Bør man anvende strukturel scanning af hjernen i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens?

Stærk anbefaling

Tilbyd strukturel scanning af hjernen i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens – dels med henblik på at udelukke andre årsager til kognitiv svækkelse og dels som støtte til at identificere hvilken demenssygdom, der i givet fald er tale om.

CT- og MR-scanning kan i de fleste tilfælde anvendes sideordnet, men ved vurdering af fokal atrofi, småkarssygdom eller inflammatoriske sygdomme kan MR-scanning øge den diagnostiske sikkerhed i forhold til CT-scanning.

Ifølge en systematisk oversigtsartikel, der har undersøgt, om MR er bedre end CT til at identificere en vaskulær komponent ved demens, foreligger der ikke stærk evidens for, at MR skulle være mere præcis end CT til at identificere cerebrovaskulære forandringer i autopsiverificerede og kliniske kohorter af vaskulær demens, Alzheimers sygdom og 'mixed demens'.

5 - Bør man foretage en systematisk vurdering af praktisk funktionsevne i hverdagen vha. et rating-instrument/spørgeskema i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens?

Svag anbefaling

Overvej en systematisk vurdering af den praktiske funktionsevne i hverdagen i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens. Der bør i givet fald anvendes et værktøj til vurdering af instrumentel funktionsevne (instrumentel ADL).

6 - Bør man anvende biomarkører for Alzheimers sygdom i forbindelse med udredning af MCI?

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun efter nøje overvejelse biomarkører for Alzheimers sygdom, idet specificiteten af disse biomarkører er relativ lav, hvilket medfører mange falsk positive tilfælde. Biomarkører kan anvendes i situationer, hvor man i samråd med en patient med MCI finder det afgørende at afdække årsagen til de kognitive problemer.

Personer med MCI bør ikke rutinemæssigt tilbydes undersøgelse af biomarkører for Alzheimers sygdom baseret på analyse af cerebrospinalvæsken eller amyloidscanning,

7 - Bør man anvende biomarkører med henblik på at skelne mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme?

Svag Anbefaling

Overvej, ved fortsat tvivl om demensdiagnosen efter at basal udredning med bl.a. strukturel scanning af hjernen er gennemført, at tilbyde undersøgelse af biomarkører for Alzheimers sygdom baseret på analyse af rygmarvsvæsken eller amyloidscanning med henblik på afklaring af, om Alzheimers sygdom kan være årsag til demenstilstanden.

8 - Bør man anvende funktionel scanning (18F-FDG PET) med henblik på at skelne mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme?

Stærk Anbefaling

Tilbyd, ved fortsat tvivl om, hvorvidt der foreligger demens, efter at basal udredning med bl.a. strukturel scanning af hjernen er gennemført, funktionel scanning (^{18}F -FDG PET).

Tilbyd endvidere, ved fortsat tvivl om den ætiologiske demensdiagnose, efter at basal udredning med bl.a. strukturel scanning af hjernen er gennemført, funktionel scanning (^{18}F -FDG PET) med henblik på afklaring af, om Alzheimers sygdom kan være årsag til demenstilstanden.

9 - Bør man anvende dopamintransporter-scanning (DAT-SPECT) ved tvivl om, hvorvidt en patient har en demenssygdom indenfor Parkinsonspektret?

Stærk Anbefaling

Tilbyd, ved fortsat tvivl om demensdiagnosen, efter at basal udredning med bl.a. strukturel scanning af hjernen er gennemført, DAT-SPECT scanning med henblik på afklaring af, om patienten har Lewy body demens eller anden demenssygdom.

10 - Bør man anvende neuropsykologisk undersøgelse ved tvivl om, hvorvidt der foreligger MCI eller demens?

Stærk Anbefaling

Tilbyd, ved fortsat tvivl om demensdiagnosen efter der er gennemgået en basal demensudredning, en neuropsykologisk undersøgelse. Behovet for en neuropsykologisk undersøgelse må vurderes individuelt under hensyntagen til personens samlede sygdomsbillede og livssituation.

11 - Baggrund

12 - Implementering

13 - Monitorering

14 - Opdatering og videre forskning

15 - Beskrivelse af anvendt metode

16 - Fokuserede spørgsmål

17 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

18 - Søgebeskrivelse og evidensvurderinger

19 - Arbejdsgruppen og referencegruppen

20 - Forkortelser og begreber

1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Styrken af anbefalingen tolkes således:

- **Stærk anbefaling (Grøn):** Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention.
- **Svag anbefaling (Gul):** Det er mindre klart, om fordelene opvejer ulemperne. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.
- **God praksis anbefaling (Grå):** Baseret på konsensus i arbejdsgruppen og bruges, hvis der ikke kunne findes relevante studier at basere anbefalingen på.

2. Lag - Detaljer

Hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen: Klik på anbefalingen, hvorefter du får flere detaljer:

Effektestimater: Sammenfatning af evidensen, evidensprofiler samt referencer til studierne i evidensprofilerne.

Nøgleinformation: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Diskussion: Her kan du komme med kommentarer til specifikke anbefalinger, hvis du er logget ind som bruger.

Evidensens kvalitet - de fire niveauer

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>

Høj

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Anbefalingens styrke

Stærk anbefaling for (Grøn)

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling for interventionen, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er større end

ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod (Gul)

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre. Anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Stærk anbefaling imod (Grøn)

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis (Grå)

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne i arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. En anbefaling om god praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de er stærke eller svage.

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel:

G. Goldet, J. Howick. Understanding GRADE: an introduction. *Journal of Evidence-Based Medicine* 6 (2013) 50-54

Desuden henvises til [Sundhedsstyrelsens metodehåndbog](#) for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer, for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de nationale kliniske retningslinjer.

2 - Indledning

Formål

Formålet med de nationale kliniske retningslinjer er at sikre en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

En national klinisk retningslinje indeholder alene konkrete handlingsanvisninger indenfor udvalgte, velafgrænsede kliniske problemstillinger (dvs. hvad der skal gøres og hvem er det relevant for). Den har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (hvem der skal tilbyde indsatsen) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på ressourcerne og er disse til stede). Disse typer af problemstillinger kan eksempelvis håndteres i en visitationsretningslinje, et pakkeforløb, et forløbsprogram, et referenceprogram eller en medicinsk teknologivurdering (MTV).

Den foreliggende nationale kliniske retningslinje drejer sig om udredning og diagnosticering af *mild cognitive impairment* (let kognitiv svækkelse; MCI) og demens samt anvendelse af diagnosekriterier og forskellige typer parakliniske undersøgelser ved udredningen.

I oktober 2013 kom 'National klinisk retningslinje for udredning og behandling af demens', som blev udarbejdet af Sundhedsstyrelsen i samarbejde med en arbejdsgruppe af eksperter indenfor demensområdet.

I januar 2017 lancerede Sundheds- og Ældreministeriet den nationale demenshandlingsplan 2025 indeholdende 23 konkrete initiativer med henblik på at understøtte regioners, kommuners og frivilliges indsats på demensområdet. Som et af de 23 initiativer blev der afsat 3 mio. kroner til udarbejdelse af nye nationale kliniske retningslinjer inden for udvalgte områder i forhold til behandling af mennesker med en demenssygdom. Ud over denne kliniske retningslinje blev et arbejde med yderligere to kliniske retningslinjer igangsat, henholdsvis NKR for forebyggelse og behandling af adfærdsforstyrrelser hos patienter med demens samt NKR for demens og medicin.

Afgrænsning af patientgruppe

Patientgruppen er personer med bekymring over kognitive symptomer, personer med MCI og personer med demens. Med hensyn til førstnævnte gruppe, personer med bekymring over kognitive symptomer, kan bekymringen komme fra personen selv eller fra nære pårørende. En del personer med begyndende demens mangler (som følge af deres sygdom) indsigt i egen tilstand. I tilfælde heraf kan det være en nær pårørende eller det professionelle netværk, der tager initiativ til at få pågældende til at konsultere egen læge.

Målgruppe/brugere

Målgruppen for retningslinjen er sundhedsfagligt personale, der arbejder med udredning og diagnosticering af personer med bekymring over kognitive symptomer, personer med MCI samt personer med demens, eksempelvis alment praktiserende læger, speciallæger i neurologi, psykiatri og geriatri, radiologer, nuklearmedicinere, neuropsykologer og sygeplejersker.

Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. De nationale kliniske retningslinjer beskæftiger sig således med udvalgte dele af forebyggelses-, udrednings-, behandlings- og rehabiliteringsindsatser.

Fokus for retningslinjen blev fra starten afgrænset til:

- identifikation af validerede diagnostiske kriterier, der kan anvendes nationalt
- anbefalinger vedrørende diagnostiske undersøgelser, der kan fremme, at flere får en specifik demensdiagnose
- anbefalinger for, hvornår MR bør foretrækkes frem for CT scanning.

Patientperspektivet

Det er vigtigt, at patientens værdier og præferencer løbende inddrages i patientforløbet. I denne retningslinje har Alzheimerforeningen haft mulighed for at afgive høringsvar til udkastet til den færdige retningslinje.

Diagnosekriterier for demens og MCI

I Danmark diagnosticeres demens ved hjælp af WHO's *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10. revision (ICD-10)(1992, 1993).

ICD-10 diagnosekriterier for demens

I	1. Svækkelse af hukommelsen, især for nye data 2. Svækkelse af andre kognitive funktioner (abstraktion, tænkning, planlægning, dømmekraft)
II	Bevaret bevidsthedsklarhed i et omfang tilstrækkeligt til at bedømme kriterium I

III	Svækkelse af emotionel kontrol, motivation eller social adfærd med mindst ét af følgende symptomer: 1. Emotionel labilitet 2. Irritabilitet 3. Apati 4. Forgrovet social adfærd
IV	Varighed \geq 6 måneder

Alle fire kriterier (I-IV) skal være opfyldt.

ICD-10 kriterierne blev formuleret i starten af 1990'erne og er med deres fokus på svækkelse af hukommelsen (kriterium I.1) præget af, hvordan demens fremtræder ved Alzheimers sygdom.

Anvendelse af ICD-10 kriterierne rummer flere udfordringer: For det første er kriterierne ikke nødvendigvis dækkende for andre demenssygdomme end Alzheimer, hvor debutsymptomerne kan udgøres af andre kognitive symptomer end hukommelsessvækkelse. For det andet er tilstedeværelse af neuropsykiatriske symptomer (kriterium III) en forudsætning for diagnosen demens. Men mange patienter med demens udvikler ikke væsentlige neuropsykiatriske symptomer i den første del af sygdomsforløbet.

ICD-10 forventes afløst af ICD-11 i løbet af 2018.

I *The American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* (2013, 2014) fra 2013 er betegnelsen 'demens' erstattet med betegnelsen 'svær neurokognitiv lidelse'. I DSM-5 kriterierne er svækkelse af hukommelsen sidestillet med svækkelse af andre kognitive funktioner (kompleks opmærksomhed, eksekutiv funktion, indlæring og hukommelse, sprog, perceptuelt-motorisk eller social kognition). Diagnosen svær neurokognitiv lidelse kan således stilles, uden at patienten har hukommelsessvækkelse. Tilstedeværelse af neuropsykiatriske symptomer udgør heller ikke noget kriterium i DSM-5 kriterierne for svær neurokognitiv lidelse.

En tilsvarende bred forståelse af demensbegrebet præger et sæt diagnosekriterier udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af *the National Institute of Aging (NIA)* og *Alzheimers Association (AA)* (McKhann, Knopman et al. 2011). Et af NIA-AA kriterierne for demens er, at den kognitive eller adfærdsmæssige forringelse involverer mindst to af følgende fem domæner: 1) svækket evne til at tilegne sig og huske nye oplysninger; 2) svækket dømmekraft, overblik og evne til at løse komplekse opgaver; 3) svækkede visuelt-rumlige færdigheder; 4) svækkede sproglige færdigheder (tale, læsning, skrivning); 5) ændringer i personlighed, adfærd eller situationsfornemmelse. Heller ikke NIA-AA kriterierne lægger særlig vægt på hukommelsessvækkelse.

Siden midten af 1990'erne er der formuleret flere sæt af kriterier for *mild cognitive impairment* (let kognitiv svækkelse; MCI):

1. Ronald Petersen/*Mayo Clinic*-gruppen (Petersen, Smith et al. 1997, Petersen, Smith et al. 1999, Petersen, Doody et al. 2001, Petersen, Lopez et al. 2017)

2. *International Working Group on Mild Cognitive Impairment* (Winblad, Palmer et al. 2004)

3. *MCI Working Group of the European Alzheimer's Disease Consortium (EADC)* (Portet, Ousset et al. 2006)

Endvidere har en arbejdsgruppe under NIA og AA udarbejdet kliniske kernekriterier for MCI forårsaget af Alzheimers sygdom (Albert, DeKosky et al. 2011).

Fælles for de tidlige kriterier fra Petersen/*Mayo-Clinic* gruppen (Petersen, Smith et al. 1997, Petersen, Smith et al. 1999) og NIA-AA kriterierne for MCI er, at MCI knyttes til Alzheimers sygdom - nærmest som et forstadium til denne. De senere kriterier fra Petersen/*Mayo-Clinic* gruppen (Petersen, Doody et al. 2001, Petersen 2004) og kriterierne fra *the International Working Group on MCI* og EADC-arbejdsgruppen (Portet, Ousset et al. 2006) anvender en bredere definition af MCI, der ikke knytter tilstanden til nogen specifik demenssygdom. Arbejdsgruppen bag herværende kliniske retningslinje anbefaler anvendelsen af en bred definition af MCI - for eksempel svarende til kriterierne fra *the International Working Group on MCI* (Winblad, Palmer et al. 2004):

I	Personen fungerer ikke kognitivt normalt, men opfylder heller ikke demenskriterier
II	Kognitiv forringelse: <ul style="list-style-type: none"> kognitiv forringelse rapporteret af personen selv og/eller af informant samt forringet præstation på objektive kognitive tests og/eller dokumentation for forringelse over tid på objektive kognitive tests
III	Bevarede basale ADL-funktioner / diskret forringelse af komplekse instrumentelle færdigheder

Identifikation af MCI forudsætter i langt de fleste tilfælde en neuropsykologisk undersøgelse.

Diagnostisk træfsikkerhed

Den enkleste måde at dokumentere den diagnostiske træfsikkerhed (diskriminative validitet) af en undersøgelsesmetode er, at angive undersøgelsesmetodens sensitivitet (evne til at identificere 'syge') og specificitet (evne til at identificere 'raske'). En test, der for eksempel identificerer 85 af 100 personer med en given sygdom korrekt, har en sensitivitet på 0,85 (eller 85 %, hvis man foretrækker det). Hvis testen klassificerer 90 af 100 raske kontrolpersoner korrekt, har den tilsvarende en specificitet på 0,90. Begreberne 'syg' og 'rask' defineres ud fra en såkaldt guldstandard, der i denne sammenhæng typisk vil være en klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri eller diagnose stillet ved post-mortem autopsi. En høj sensitivitet vil alt andet lige medføre en høj sandt positiv rate (de fleste 'syge' identificeres) og en lav falsk negativ rate (få 'syge' overses). En høj specificitet vil tilsvarende medføre en høj sandt negativ rate (de fleste 'raske' klassificeres korrekt) og en lav falsk positiv rate (få 'raske' klassificeres fejlagtigt som syge).

Med henblik på at belyse de udvalgte undersøgelsesmetoders diagnostiske træfsikkerhed i praksis har vi kombineret udvalgte mål for deres sensitivitet og specificitet med estimer af prævalensrater for fx demens eller MCI i forskellige kliniske settings. Resultatet præsenteres i form af det forventede antal sandt positive, falsk negative, sandt negative og falsk positive ved testning af 1.000 personer. Eksempel: Mini-Mental Status Examination (MMSE) har ifølge de foreliggende studier en sensitivitet ved identifikation af demens på tværs af forskellige kliniske settings på 0,81 (Kapitel 3, Tabel 1). Andelen (prævalensraten) af personer med demens på danske hukommelsesklinikker er ca. 70 %. Ved testning af 1.000 personer kan det forventede antal sandt positive estimeres som ca. 567 (81 % af 700) og det forventede antal falsk negative kan estimeres som ca. ca. 133 (19 % af 700). Hvis der tages højde for 95 % konfidensintervallet for sensitiviteten (0,78 til 0,84), vil det forventede antal sandt positive ligge i omegnen af 546 til 588, mens det forventede antal falsk negative vil ligge omkring 122 til 154. En højere prævalensrate øger både det forventede antal sandt positive og det forventede antal falsk negative. Estimerne baseret på testens specificitet er beregnet på tilsvarende vis.

Sensitivitet og specificitet afhænger både af selve undersøgelsesmetoden og af de forsøgsgrupper (samples), som den afprøves på. En undersøgelsesmetode, der valideres under ideelle omstændigheder ved at afprøve den på f.eks. en gruppe personer med middelsvær demens og en gruppe normalt fungerende ældre, vil typisk udvise høj sensitivitet og specificitet. Men når undersøgelsesmetoden senere anvendes i klinisk praksis med et heterogent mix af patienter med diverse somatiske og/eller psykiske sygdom, må en væsentligt lavere diagnostisk træfsikkerhed forventes. Ved sammenligning af sensitivitet og specificitet på tværs af forskellige valideringsstudier bør man være opmærksom på, at sensitivitet og specificitet er delvist sample-afhængige mål, der ikke uden videre kan generaliseres til helt andre settings.

3 - Bør man anvende en kort kognitiv test i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens til at afklare, om der foreligger kognitiv svækkelse?

Mini-Mental Status Examination (MMSE) (Folstein, Folstein et al. 1975) er langt den mest udbredte korte kognitive test i ind- og udland. I DSAMs kliniske vejledning fra 2006 om demens i almen praksis omtales MMSE som eksempel på en kognitiv test, der kan anvendes ved basal udredning for demens (DSAM 2006). Det anføres bl.a., at MMSE er anvendelig ved screening for demens i moderat grad, hvorimod testens evne til at identificere demens i let grad er mindre god. Resultatet af MMSE summeres i en råscore, der går fra 0 til 30, idet en lav score udgør en indikator på kognitiv svækkelse.

Der foreligger en dansk validering af MMSE baseret på testning af 72 ældre psykiatriske patienter og 29 ældre uden demens (Korner, Lauritzen et al. 2008). Ophavsretten til MMSE blev i 2001 opkøbt af det amerikanske forlag Psychological Assessment Resources, der forhandler en officiel dansk version af testen.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) er udviklet i Canada med henblik på identifikation af mild cognitive impairment (MCI)(Nasreddine, Phillips et al. 2005). Testen er oversat til dansk, men der foreligger endnu ingen dansk validering. The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS) er udviklet i Australien som et kulturuafhængigt eller tværkulturelt screeningsinstrument for demens(Storey, Rowland et al. 2004). Der foreligger en dansk validering af RUDAS baseret på testning af 137 patienter (heraf 34 med indvandrerbaggrund) fra demensudredningsenheder(Nielsen, Andersen et al. 2013).

Ved kørekortundersøgelse anvendes en kombination af orienteringsspørgsmål (orientering i tid og egne data), urskivetest samt indlæring og genkaldelse af tre ord(DSAM 2006). Kombinationen af tests ved kørekortundersøgelse har en overfladisk lighed med MiniCog (Borson, Scanlan et al. 2000), men MiniCog indeholder ingen orienteringsspørgsmål og scoringen af urskivetesten er anderledes.

Andelen af patienter med demens, der ved en dansk demensudredningsenhed får foretaget en kort kognitiv test i forbindelse med udredningen, indgår som kvalitetsindikator i Dansk Klinisk Kvalitetsdatabase for Demens (Løngaard and Hare-Brund 2017).

Stærk anbefaling

Anvend en kort kognitiv test i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens for at få en systematisk, struktureret vurdering af det kognitive funktionsniveau.

En kort kognitiv test kan aldrig stå alene og resultatet bør altid forstås i lyset af andre undersøgelsesresultater og den samlede kliniske kontekst.

Trods visse metodemæssige svagheder i evidensgrundlaget støtter resultaterne, at en kort kognitiv test bidrager med relevant information ved udredning for demens og MCI. Der er ikke dokumentation for, at en kort kognitiv test isoleret set kan bidrage væsentligt til at forudsige hvilke personer med MCI, der med tiden vil udvikle demens.

Praktiske Oplysninger

MMSE er signifikant påvirket af faktorer som patientens skolegang ($r = 0,5$) og alder ($r = -0,38$)(Crum, Anthony et al. 1993). Anvendelse af en fast cutoff score (fx 23/24 eller 24/25) medfører risiko for systematisk overdiagnosticering af kognitive problemer hos personer med kort skolegang og uddannelse og/eller høj alder samt systematisk underdiagnosticering af kognitive problemer hos personer med lang skolegang og uddannelse og/eller 'yngre' personer.

MMSE er ikke velegnet til at identificere eventuelle problemer med sproglige færdigheder eller mentale styringsfunktioner. MMSE er muligvis bedre til at identificere demens forårsaget af Alzheimers sygdom end andre demenssygdomme.

Der foreligger en dansk validering af MMSE baseret på testning af 72 ældrepsykiatriske patienter og 29 ældre uden demens(Korner, Lauritzen et al. 2008). Ophavsretten til MMSE blev i 2001 opkøbt af det amerikanske forlag Psychological Assessment Resources, der forhandler en officiel dansk version af testen.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) er udviklet i Canada med henblik på identifikation af mild cognitive impairment (MCI)(Nasreddine, Phillips et al. 2005). Testen er oversat til dansk, men der foreligger endnu ingen dansk validering.

The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS) er udviklet i Australien som et kulturuafhængigt eller tværkulturelt screeningsinstrument for demens(Storey, Rowland et al. 2004). Der foreligger en dansk validering af RUDAS baseret på testning af 137 patienter (heraf 34 med indvandrerbaggrund) fra demensudredningsenheder(Nielsen, Andersen et al. 2013).

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Set fra et patientperspektiv er en af de gavnlige virkninger af en kort kognitiv test, at patientens (eller en pårørendes) bekymring over kognitive symptomer bliver taget alvorligt og bliver undersøgt. Set fra et fagprofessionelt perspektiv er en gavnlig virkning af en kort kognitiv test, at der opnås en struktureret og systematisk, omend ikke særlig nuanceret, måling af det kognitive funktionsniveau.

En kort kognitiv test indebærer ingen kendt sundhedsrisiko.

Konsekvensen af et falsk positivt resultat i almen praksis vil typisk være, at patienten henvises til yderligere udredning på en demensudredningsenhed, hvor det må forventes at det falske positive resultat tilbagevises. Et falsk positivt testresultat indebærer en vis risiko for sygeliggørelse eller stigmatisering og unødigt diagnostisk udredning med fx strukturel scanning. Konsekvensen af et falsk negativt resultat i almen praksis vil typisk være, at relevant yderligere udredning forsinkes. Men hvis der er tale om en progredierende demenssygdom må det forventes, at patienten henvender sig igen i almen praksis på et senere tidspunkt.

Risiko for overdiagnostik kan ikke beregnes, men skønnes begrænset, idet en demensdiagnose ikke stilles alene på baggrund af en kort kognitiv test.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af MMSE ved identifikation af demens på tværs af forskellige kliniske settings er samlet set moderat ifølge en vurdering foretaget af Tsoi et al. (Tsoi, Chan et al. 2015). På en skala for metodemæssig kvalitet fra 1 til 8 er medianværdien for de inkluderede studier 7 (range 3 til 8). 9 % af studierne har høj risiko for bias relateret til selektion af deltagere. 18 % af studierne har høj risiko for bias relateret til gennemførelse af indextesten. 18 % af studierne har høj risiko for bias relateret til brug af referencestandard. 5 % af studierne har høj risiko for bias relateret til deltagerflow.

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af MMSE ved identifikation af demens blandt personer i lokalsamfund ikke tidligere udredt for demens er samlet set moderat ifølge en vurdering foretaget af Creavin et al. (Creavin, Wisniewski et al. 2016). De inkluderede studier havde generelt lav risiko for bias. Ingen studier havde mere end to ud af fire QUADAS-2 items, der blev vurderet som præget af høj risiko for bias.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Flertallet af patienter, der undersøges med en kort kognitiv test, har selv henvendt sig med bekymring over kognitive symptomer og er generelt motiverede for at blive undersøgt. Dog kan en undergruppe af patienter med mangelfuld sygdomsindsigt være uforstående overfor relevansen af undersøgelsen. Nogle patienter opfatter testsituationen som en slags eksamen associeret med nervøsitet eller ubehag.

Rationale

Demens og MCI er per definition tilstande karakteriseret ved tilstedeværelse af kognitiv svækkelse i større eller mindre grad. En kort kognitiv test giver en struktureret, systematisk vurdering af det kognitive funktionsniveau, hvilket udgør et bedre beslutningsgrundlag for eventuel videre henvisning end en rent subjektiv, klinisk vurdering. Den metodemæssige kvalitet af de studier, der har undersøgt den diagnostiske skelneevne af korte kognitive tests, er overvejende lav.

MMSEs evne til at klassificere personer uden demens er relativt god, mens testens evne til at identificere personer med demens på tværs af forskellige kliniske settings er knap så god. Ved anvendelsen af en kort kognitiv test i almen praksis eller andre settings, hvor prævalensraten for demens er forholdsvis lav, kan antallet af falsk positive tilfælde udgøre et problem. I hukommelsesklinikker, hvor prævalensraten for demens er høj kan antallet af falsk negative være problematisk. Konsekvenserne af eventuel fejlklassifikation skønnes i de fleste tilfælde at være begrænsede, idet korte kognitive tests ikke anvendes som diagnostiske værktøjer, men blot udgør et blandt flere elementer i et udredningsforløb. Det er arbejdsgruppens vurdering, at fordelene ved at anvende en kort kognitiv test i forbindelse med basal udredning opvejer eventuelle ulemper, hvorfor vi har formuleret en stærk anbefaling for at anvende en kort kognitiv test.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer med bekymring over kognitive symptomer. Bekymringen kan komme fra personen selv eller fra nære pårørende
- Intervention:** Kort kognitiv test
- Sammenligning:** • Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri. • Diagnose stillet ved post-mortem autopsi.

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af 145 studier fundet via tre systematiske oversigtsartikler (Arevalo-Rodriguez, Smailagic et al. 2015, Tsoi, Chan et al. 2015, Creavin, Wisniewski et al. 2016). Vi foretog desuden en opdaterende litteratursøgning, der ikke resulterede i inklusion af yderligere studier. Litteraturen belyser den diagnostiske performance af MMSE anvendt henholdsvis på tværs af forskellige kliniske settings, blandt personer i lokalsamfund (community setting) samt i almen praksis.

Den systematiske oversigtsartikel af Tsoi et al. (Tsoi, Chan et al. 2015) er baseret på 101 studier vedr. den diagnostiske træfsikkerhed af MMSE i forhold til demens eller MCI på tværs af forskellige kliniske settings. Studierne er baseret på 108 kohorter med i alt 36.080 deltagere. Alle 101 studier anvender demens som referencestandard, men 19 af disse præsenterer desuden resultater, hvor MCI anvendes som referencestandard. Ved anvendelse af demens som referencestandard ses en sensitivitet på 0,81 (95% CI 0,78-0,84) og en specificitet på 0,89 (95% CI 0,87-0,91) på tværs af studierne (Tabel 1).

Den systematiske oversigtsartikel / Cochrane review af Creavin et al. (Creavin, Wisniewski et al. 2016) er baseret på 48 studier med i alt 13.791 deltagere vedr. den diagnostiske træfsikkerhed af MMSE blandt personer i lokalsamfund (community setting) samt almen praksis, der ikke tidligere er udredt for demens. Ved anvendelse af en cutoff score på 23/24 ses en sensitivitet på 0,85 (95% CI 0,74-0,92) og en specificitet på 0,90 (95% CI 0,82-0,95) på tværs af studierne blandt personer i lokalsamfund (Tabel 2). Den systematiske oversigtsartikel / Cochrane review af Arevalo-Rodriguez et al. (Arevalo-Rodriguez, Smailagic et al. 2015) er baseret på 11 studier med til sammen 1.569 deltagere vedr. den diagnostiske træfsikkerhed af MMSE i forhold til at identificere personer med MCI, der indenfor en årrække vil progrediere til demens. På grund af overlap af primærstudier på tværs af de tre systematiske oversigtsartikler er der samlede antal primærstudier 145. Den metodemæssige kvalitet af samtlige studier er vurderet af forfatterne til de tre systematiske oversigtsartikler ved hjælp af QUADAS-2 metodik.

Tabel 1. Diagnostisk træfsikkerhed af MMSE ved identifikation af demens på tværs af forskellige kliniske settings

Sammenligning: Demens af Alzheimer, vaskulær demens eller Parkinsons sygdom kontra ingen demens

Referencestandard: Klinisk diagnose

Sensitivitet: 0,81 (95% CI: 0,78 til 0,84)

Specificitet: 0,89 (95% CI: 0,87 til 0,91)

Reference: (Tsoi, Chan et al. 2015)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)		Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 15% Typisk set i almen praksis*	Prævalens 70% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	122 (117 til 126)	567 (546 til 588)	36.080 (101)	LAV ^{a,b}
Falsk negative	28 (24 til 33)	133 (112 til 154)		
Sandt negative	757 (739 til 774)	267 (261 til 273)		LAV ^{a,b}
Falsk positive	93 (76 til 111)	33 (27 til 39)		

CI: Konfidensinterval; a. Moderat risiko for bias: Medianværdi for metodemæssig kvalitetsscore: 7 (range 3 til 8) Selektion af deltagere: Procentdel med høj risiko for bias: 9. Indextest: Procentdel med høj risiko for bias: 18. Referencestandard: Procentdel med høj risiko for bias: 18. Flow og timing: Procentdel med høj risiko for bias: 5; b. Heterogenitet: Sensitivitet går fra 0,25 til 1 (I-squared 92%) og specificitet går

fra 0,54 til 1 (I-squared 94%)

*Andel af personer med demens blandt personer, der udredes på mistanke om demens i almen praksis (15 %), er baseret på et skøn. Estimat af andel af personer med demens blandt personer, der udredes i hukommelsesklinikker (70 %), er baseret på årsrapporten for 2016 for Dansk Klinisk Kvalitetsdatabase for Demens (Løngaard and Hare-Brund 2017)

Den systematiske oversigtsartikel af Creavin et al.(Creavin, Wisniewski et al. 2016) inkluderer som anført 48 studier, hvoraf 42 studier indeholder data vedrørende personer i lokalsamfund (community setting).

Tabel 2. Diagnostisk træfsikkerhed af MMSE ved identifikation af demens blandt personer i lokalsamfund ikke tidligere udredt for demens

Sammenligning: Demens af enhver type kontra ingen demens

Indextest: MMSE; cutoff score 23/24

Referencestandard: Klinisk diagnose

Sensitivitet : 0,85 (95% CI: 0,74 til 0,92)

Specifцитet : 0,90 (95% CI: 0,82 til 0,95)

Reference: (Creavin, Wisniewski et al. 2016)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)		Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 15% Typisk set i almen praksis*	Prævalens 70% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	128 (111 til 138)	595 (518 til 644)	10.969 (15)	MODERAT ^a
Falsk negative	22 (12 til 39)	105 (56 til 182)		
Sandt negative	765 (697 til 808)	270 (246 til 285)		MODERAT ^a
Falsk positive	85 (42 til 153)	30 (15 til 54)		

CI: Konfidensinterval; a. Personer i lokalsamfund (community residents).

*Andel af personer med demens blandt personer, der udredes på mistanke om demens i almen praksis (15 %), er baseret på et skøn. Estimat af andel af personer med demens blandt personer, der udredes i hukommelsesklinikker (70 %), er baseret på årsrapporten for 2016 for Dansk Klinisk Kvalitetsdatabase for Demens (Løngaard and Hare-Brund 2017).

Ved en cutoff score på 25/24 sås en sensitivitet på 0,87 (95% CI 0,78-0,93) og en specificitet på 0,82 (95% CI 0,65-0,92). Ved anvendelse af variabel cutoff score justeret for uddannelse sås en sensitivitet på 0,97 (95% CI 0,83-1,00) og en specificitet på kun 0,70 (95% CI 0,50-0,85). For yderligere dokumentation herom henvises til bilag til den kliniske retningslinje på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Almen praksis

Den systematiske oversigtsartikel af Creavin et al.(Creavin, Wisniewski et al. 2016) inkluderer endvidere seks studier baseret på i alt 1.681 deltagere fra almen praksis, men datagrundlaget var ikke tilstrækkeligt til at gennemføre metaanalyse.

For symptomatiske personers vedkommende var der tilgængelige data vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af MMSE for ni forskellige cutoff scores (fra 17 til 25). Ved en cutoff score på 18/19 sås en sensitivitet på 0,80 (95% CI 0,52 til 0,96) og en specificitet på 0,86 (95% CI 0,80 til 0,91) i et studie fra 2012(Cruz-Orduna, Bellon et al. 2012) og en sensitivitet på 0,88 (95% CI 0,79 til 0,95) og en specificitet på 0,87 (95% CI 0,82 til 0,91) i et studie fra 2013(Carnero-Pardo, Espejo-Martinez et al. 2011). Sidstnævnte studie rapporterer diagnostisk træfsikkerhed for cutoff score fra 17 (sensitivitet 0,70 (95% CI 0,59 til 0,80), specificitet 0,93 (95% CI 0,89 til 0,96)), til 25 (sensitivitet 1,00 (95% CI 0,95 til 1,00), specificitet 0,38 (95% CI 0,32 til 0,44)). Ved den traditionelle cutoff score på 23/24 sås en sensitivitet på 1,00 (95% CI 0,95 til 1,00) og en specificitet på 0,46 (95% CI 0,40 til 0,52).

For asymptomatiske personers vedkommende var der tilgængelige data vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af MMSE for ni cutoff scores (fra 18 til 26). Ved en cutoff score på 17/18 sås en sensitivitet på 0,35 (95% CI 0,24 til 0,46) og en specificitet på 0,94 (95% CI 0,90 til 0,97) og ved en cutoff score på 26 sås en sensitivitet på 0,90 (95% CI 0,81 til 0,95) og en specificitet på 0,50 (95% CI 0,43 til 0,56)(Lourenco and Veras 2006).

Ved en cutoff score på 23/24 sås en sensitivitet of 0,65 (95% CI 0,59 til 0,72) og en specificitet på 0,65 (95% CI 0,59 til 0,72) i et studie fra 2006(Lourenco and Veras 2006), hvorimod et studie fra 1994 rapporterede en sensitivitet på 0,95 (95% CI 0,92 til 0,97)

og en specificitet på 0,95 (95% CI 0,92 til 0,97)(Pond, Mant et al. 1994).

Med hensyn til den metodemæssige kvalitet af de seks studier vedrørende almen praksis vurderer Creavin et al.(Creavin, Wisniewski et al. 2016), at kun et enkelt studie(Lourenco and Veras 2006) er præget af høj risiko for bias knyttet til håndtering af indtesten.

Den diagnostiske træfsikkerhed af MMSE i forhold til at identificere personer med MCI, der indenfor en årrække vil progrediere til demens, er belyst i en systematisk oversigtsartikel fra 2015(Arevalo-Rodriguez, Smailagic et al. 2015), der inkluderer 11 longitudinale studier med i alt 1.569 personer med MCI. Den gennemsnitlige opfølgingsperiode varierede mellem 15 måneder og syv år. Resultaterne vedrørende den diagnostiske performance af MMSE i forhold til MCI præsenteres i bilag til den kliniske retningslinje på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

MoCA og RUDAS

Den diagnostiske træfsikkerhed af MoCA i forhold til identifikation af MCI i modsætning til personer uden kognitiv svækkelse er belyst i en systematisk oversigtsartikel og metaanalyse(Tsoi, Chan et al. 2015). Metaanalysen, der er baseret på ni studier, finder en poollet sensitivitet på 0,89 (95% CI 0,84 til 0,92) og en poollet specificitet på 0,75 (95% CI 0,62 til 0,85).

Den diagnostiske træfsikkerhed af MoCA i forhold til identifikation af demens er belyst i to systematiske oversigtsartikler. Tsoi et al.(Tsoi, Chan et al. 2015) præsenterer en metaanalyse baseret på 20 studier med en poollet sensitivitet på 0,91 (95% CI 0,84 til 0,95) og en poollet specificitet på 0,81 (95% CI 0,71 til 0,88)(Tsoi, Chan et al. 2015). Davis et al.(Davis, Creavin et al. 2015) i vurderer på baggrund af syv inkluderede studier, at den indbyrdes metodemæssige variation er for stor til at metaanalyse er relevant(Davis, Creavin et al. 2015). I fire studier, der anvendte den traditionelle cutoff score på 25/26, sås en sensitivitet på 0,94 (95% CI 0,87 til 0,98) og en specificitet på 0,59 (95% CI 0,53 til 0,66).

Den diagnostiske træfsikkerhed af RUDAS i forhold til identifikation af demens er belyst i en systematisk oversigtsartikel og metaanalyse(Naqvi, Haider et al. 2015). Metaanalysen baseret på 11 studier med til sammen 1.236 deltagere viser en poollet sensitivitet på 0,77 (95% CI 0,67 til 0,85) og en poollet specificitet på 0,86 (95% CI 0,75 til 0,93). En systematisk sammenligning af RUDAS og MMSE viser, at RUDAS er relativt mindre påvirket af patientens sproglige færdigheder og uddannelsesniveau.

Den norske kliniske retningslinje for demens(Helsedirektoratet 2017) indeholder oplysninger om den diagnostiske træfsikkerhed af en række korte kognitive tests (bl.a. Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R/III)(Mathuranath, Nestor et al. 2000, Mioshi, Dawson et al. 2006), urskivetest, kombination af MMSE og urskivetest, Mini-Cog) i forhold til demens og/eller MCI. Den svenske kliniske retningslinje for demens(2017) indeholder anbefalinger om anvendelsen af en fire korte kognitive tests (urskivetest som supplement til MMSE, RUDAS, MoCA, A Quick Test (AQT)(Andersson, Wiig et al. 2007)) i forbindelse med demensudredning.

4 - Bør man anvende strukturel scanning af hjernen i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens?

Strukturel scanning af hjernen anvendes i forbindelse med udredning af demens med henblik på at identificere potentielt reversible eller behandlelige årsager til kognitiv svækkelse (primært normaltrykshydrocephalus, hjernetumor eller subduralt hæmatom). Strukturel scanning kan også bidrage til at stille ætiologiske demensdiagnoser og derved tilbyde patienterne målrettet behandling og opfølgning.

Der anvendes to metoder til strukturel scanning af hjernen: computer tomografi (CT) og magnetisk resonanstomografi (MR). Begge metoder afbilder de strukturelle forhold i hjernen, men da MR har højere opløsning end CT, kan MR give mere detaljerede oplysninger om de strukturelle ændringer, der typisk ses ved demenssygdomme, i form af fx forandringer i hjernens hvide substans.

Andelen af patienter med demens, der ved en dansk demensudredningsenhed har fået foretaget CT- eller MR-scanning indenfor de seneste 24 måneder, indgår som kvalitetsindikator i Dansk Klinisk Kvalitetsdatabase for Demens(Løngaard and Hare-Brund 2017).

Stærk anbefaling

Tilbyd strukturel scanning af hjernen i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens – dels med henblik på at udelukke andre årsager til kognitiv svækkelse og dels som støtte til at identificere hvilken demenssygdom, der i givet fald er tale om.

CT- og MR-scanning kan i de fleste tilfælde anvendes sideordnet, men ved vurdering af fokal atrofi, småkarssygdom eller inflammatoriske sygdomme kan MR-scanning øge den diagnostiske sikkerhed i forhold til CT-scanning.

Ifølge en systematisk oversigtsartikel, der har undersøgt, om MR er bedre end CT til at identificere en vaskulær komponent ved demens, foreligger der ikke stærk evidens for, at MR skulle være mere præcis end CT til at identificere cerebrovaskulære forandringer i autopsiverificerede og kliniske kohorter af vaskulær demens, Alzheimers sygdom og 'mixed demens'.

Praktiske Oplysninger

Selvom strukturel scanning udgør en rutineundersøgelse ved udredning for MCI eller demens, kan strukturel scanning fravælges i særlige situationer, hvor det vurderes, at en strukturel scanning ikke vil få behandlingsmæssige konsekvenser fx patienter i slutstadiet af en demenssygdom eller patienter med moderat til svær kognitiv svækkelse, hvor sygehistorie og symptombillede er typisk for demenssygdom.

MR-scanning kan ikke tilbydes alle patienter. Implanterede medikamentpumper, nervestimulatore og magnetiske metal fremmedlegemer i følsomme områder udgør absolutte kontraindikationer. Af relative kontraindikationer kan nævnes pacemakere, cochlea-implantat og cerebrale aneurismeklips. Da MR-scanning desuden kan opleves ubehagelig af patienter med fx klaustrofobi eller støjoverfølsomhed, vil CT-scanning i nogle tilfælde være at foretrække.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Ved CT-scanning af hjernen anvendes en relativt lille mængde røntgenstråler (ca. 2,1 mSv), hvilket medfører en minimalt øget risiko for at udvikle kræft flere år efter bestrålingen. Patientgruppen består overvejende af ældre, der ikke forventes at blive udsat for hyppige scanninger. Risikoniveauet er meget lavt sammenlignet med baggrundsrisikoen på 25-30 % for at udvikle kræft. Jodholdigt kontraststof kan give allergilignende reaktioner. Ca. 5 ud af 100 patienter oplever kvalme, lidt opkast, kløe eller udslæt, mens risikoen for behandlingskrævende bivirkninger er under 1 promille.

MR-scanning er uden nogen kendt sundhedsrisiko, men kan ikke anvendes til alle patientgrupper (fx patienter med implanterede medikamentpumper, nervestimulatore eller magnetiske metal fremmedlegemer i vitale områder af kroppen).

Konsekvensen af et falsk positivt resultat kan i sjældne tilfælde være alvorlige. Eksempelvis kan fejlagtig påvisning af en ikkeeksisterende hjernetumor eller subduralt hæmatom i værste fald være et overflødigt operativt indgreb i hjernen, ligesom en fejlagtig påvisning af et infarkt kan medføre, at der iværksættes unødigt tromboseprofylaktisk behandling med øget blødningsrisiko til følge.

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Konsekvensen af et falsk negativt resultat, fx at man overser en potentielt behandlelig patologi, kan omvendt være, at patienten går glip af en relevant behandling.

Risiko for overdiagnostik kan ikke beregnes, men skønnes begrænset, idet en demensdiagnose ikke stilles alene på baggrund af en strukturel scanning.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af CT ved differentiering mellem Alzheimers sygdom og personer uden demens - samt ved differentiering mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme - er samlet set lav som følge af risiko for inklusionsbias og risiko for påvirkning af indextest på referencestandard samt påvirkning af referencestandard på indextest i nogle af de inkluderede studier.

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af MR ved differentiering mellem Alzheimers sygdom og personer uden demens - og mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme - er samlet set lav som følge af risiko for inklusionsbias og risiko for påvirkning af indextest på referencestandard samt påvirkning af referencestandard på indextest i flere af de inkluderede studier.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Flertallet af patienter, der tilbydes strukturel scanning, har selv henvendt sig med bekymring over kognitive symptomer og er generelt motiverede for at blive undersøgt. Dog kan en undergruppe af patienter med mangelfuld sygdomsindsigt være uforstående overfor relevansen af undersøgelsen. Nogle patienter kan ikke medvirke til undersøgelsen, fordi de fx har klaustrofobi eller har svært ved at ligge stille i scanneren.

Rationale

Strukturel scanning af hjernen er relevant med henblik på at identificere potentielt reversibel eller behandlelig patologi. Strukturel scanning kan endvidere bidrage til at stille ætiologiske demensdiagnoser på baggrund af påvisning af eventuel atrofi i bestemte hjernestrukturer, påvisning af cerebrovaskulære læsioner eller forandringer, m.v. Den metodemæssige kvalitet af de studier, der har undersøgt den diagnostiske skelneevne af strukturel scanning, er overvejende lav.

Selvom forekomsten af potentielt reversibel eller behandlelig patologi blandt patienter med demens er lav, kan identifikation heraf have afgørende betydning for sygdomsforløb og behandling. Den diagnostiske træfsikkerhed af strukturel scanning ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og personer uden demens og ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme er samlet set moderat til høj, men risikoen for især falsk negative tilfælde udgør en mulig ulempe. Det må dog forventes, at patienter med demens, der ikke identificeres ved strukturel scanning, i mange tilfælde vil blive diagnosticeret ved hjælp af andre undersøgelsesmetoder. Det vurderes således, at fordelene ved at anvende strukturel scanning af hjernen i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens opvejer eventuelle ulemper. Vi vælger derfor at formulere en stærk anbefaling for at anvende strukturel scanning af hjernen.

En systematisk sammenligning af den diagnostiske træfsikkerhed af CT og MR med klinisk diagnose som referencestandard tyder på, at MR er mere præcis end CT til identifikation af de fleste typer cerebrovaskulære læsioner (Beynon, Sterne et al. 2012).

Konfidensintervallerne (for parvis sammenligning af forholdet mellem diagnostiske odds ratioer) var imidlertid relativt brede, hvilket betyder, at forskellen i diagnostisk træfsikkerhed mellem de to scanningsmetoder ikke er signifikant for nogen læsionstype (p-værdier i intervallet 0,15 til 0,64).

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer med tegn på kognitiv svækkelse
- Intervention:** • CT-scanning af cerebrum • MR-scanning af cerebrum
- Sammenligning:** • Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/

eller geriatri • Diagnose stillet ved post-mortem autopsi

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af 108 studier, hvoraf 106 studier er fundet via tre systematiske oversigtsartikler (Bloudek, Spackman et al. 2011, Beynon, Sterne et al. 2012, Frisoni, Bocchetta et al. 2013). En metaanalyse (Clarfield 2003) vedrørende forekomst af reversibel demens blev identificeret via en rapport udarbejdet af Health Quality Ontario (HQO), Canada, i 2014 (Ontario 2014). Vi foretog desuden en søgning efter primærlitteratur, hvilket resulterede i inklusion af yderligere et studie (Harper, Fumagalli et al. 2016).

HQO-rapporten (Ontario 2014) indeholder bl.a. en metaanalyse af Mark Clarfield fra 2003 vedrørende prævalens af potentielt reversible årsager til kognitiv svækkelse (Clarfield 2003). Metaanalysen er baseret på 39 studier med tilsammen 7.042 patienter, hvoraf 5.620 (87 %) havde demens. Blandt patienter med demens var der 127 tilfælde af potentielt reversible intracerebrale ætiologier identificeret ved strukturel scanning (57 med normaltrykshydrocephalus (NPH), 53 med hjernetumor, 17 med subduralt hæmatom SDH)) svarende til i alt 2,3 % af samplet (Tabel 3). En dansk retrospektiv opgørelse baseret på 336 patienter fra to demensudredningsenheder fandt i alt 12 patienter med operabel patologi i form af NPH eller hjernetumor svarende til en prævalens på 3,6 % (Hasselbalch, Gyldensted et al. 2006).

Den metodemæssige kvalitet af de studier, der indgår i metaanalysen af Clarfield (Clarfield 2003), er vurderet i HQO-rapporten ved hjælp af GRADE-metodik. På grund af høj risiko for bias (se nedenstående tabel) og relativt stor variation i prævalensestimater får metaanalysen kvalitetsprædikatet 'meget lav' (Ontario 2014).

Tabel 3. Forekomst af potentielt reversible intracerebrale ætiologier identificeret ved strukturel scanning

Outcome	Resultater	Tiltro til evidensen	Sammenfatning
Prævalens af potentielt reversible intracerebrale ætiologier identificeret ved strukturel scanning (CT eller MR)	Demens med potentielt reversible intracerebrale ætiologier udgjorde 2,3 % (NPH 1,0 %, tumor 0,9 %, SDH 0,3 %).	Meget lav. På grund af alvorlig risiko for bias samt betydelig heterogenitet	Forekomst af potentielt reversible intracerebrale ætiologier hos personer med demens, der kan identificeres ved strukturel scanning, kendes ikke med sikkerhed, men kan ifølge de foreliggende studier ligge omkring 2 %.

Inkluderede studier og detaljer om op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Prævalens af potentielt reversible intracerebrale ætiologier identificeret ved strukturel scanning	Resultater / estimater af forekomst er refereret fra Mark Clarfield (Clarfield 2003) baseret på data fra 7.042 patienter i 39 studier.	Risiko for bias. Alvorlig Evidenskvaliteten graderes som lav, da den er baseret på observationsstudier. Det drejer sig om kohorteundersøgelser (10 retrospektive og 29 prospektive) fra forskellige settings, der omfatter indlagte og ambulante patienter samt personer fra lokalsamfund (community-based settings). Kun 33 af 39 studier oplyste prævalens af potentielt reversibel demens og 23 studier havde tilstrækkelig opfølgning til at kunne dokumentere evt. reversibilitet (Ontario 2014).
--	--	--

Der foreligger en systematisk oversigtsartikel og metaanalyse udarbejdet af Beynon et al. vedrørende mulighederne for ved hjælp af strukturel scanning at identificere forskellige typer vaskulære læsioner hos patienter med demens i form af Alzheimers sygdom, vaskulær demens og blandingsformer af Alzheimers sygdom og vaskulær demens (mixed dementia) (Beynon, Sterne et al. 2012). Reviewet er baseret på 38 studier, hvoraf 22 studier drejer sig om CT-scanning, 12 studier om MR-scanning og 4 studier inkluderer både CT og MR. Enogtredive studier anvender klinisk diagnose som referencestandard og 7 studier anvender post-mortem autopsi. Seksogtyve af studierne er kohortestudier – heraf 20 prospektive og 6 retrospektive – og 12 studier er case-controlstudier. Forfatterne til oversigtsartiklen vurderede den metodemæssige kvalitet af de inkluderede studier med QUADAS-metodik. De to væsentligste metodemæssige begrænsninger drejer sig om selektion af patienter samt mulig påvirkning af indextesten på referencestandard.

Tabel 4. Diagnostisk træfsikkerhed af strukturel scanning ved identifikation af autopsiverificerede cerebrovaskulære læsioner hos personer med demens

Outcome	Resultater	Tiltro til evidensen	Sammenfatning
<u>Outcome</u> Sensitivitet, specificitet	<u>Hvid substans forandringer:</u> SN 0,73 (95% CI 0,58-0,84) SP 0,63 (95% CI 0,46-0,77)		
<u>Sammenligning</u> vaskulær demens + mixed dementia kontra Alzheimer eller andre diagnoser.	<u>Periventrikulære hyperintensiteter:</u> SN 0,85 (95% CI 0,43-0,98) SP 0,50 (95% CI 0,11-0,89)	Lav. På grund af alvorlig risiko for demens, men ingen af de bias i de inkluderede studier.	CT-scanning bidrager i nogen grad til at identificere cerebrovaskulære læsioner hos personer med
<u>Indextest</u> CT-scanning	<u>Lakunære infarkter:</u> SN 0,12 (95% CI 0,04-0,29) SP 1,00 (95% CI 0,57-1,00)		
<u>Referencestandard</u> post-mortem autopsi	<u>Ikke-lakunære infarkter:</u> SN 0,70 (95% CI 0,56-0,81) SP 0,93 (95% CI 0,80-0,99)		
<u>Outcome</u> se ovenfor			
<u>Sammenligning</u> se ovenfor	<u>Hvid substans forandringer:</u> SN 0,79 (95% CI 0,52-0,92) SP 0,28 (95% CI 0,15-0,46)	Lav. På grund af alvorlig risiko for bias i de inkluderede studier.	Uklart om MR-scanning kan bidrage til at identificere hvid substans forandringer hos personer med demens cerebrovaskulære læsioner. Evidensgrundlaget er spinkelt.
<u>Indextest</u> MR-scanning			
<u>Referencestandard</u> se ovenfor			

SN = sensitivitet; SP = specificitet

Inkluderede studier og detaljer om op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Diagnostisk træfsikkerhed af strukturel scanning ved identifikation af cerebrovaskulære læsioner hos personer med demens	Outcomes er refereret fra Beynon et al.(Beynon, Sterne et al. 2012) med 38 inkluderede studier, hvoraf 7 studier anvender post-mortem autopsi som referencestandard. Seks af disse studier anvender CT som indextest og ét studie (med 43 deltagere) anvender MR som indextest.	Risiko for bias. Alvorlig De væsentligste begrænsninger ved de inkluderede studier var risiko for bias knyttet til selektion af deltagere og til håndtering af referencestandard. Flertallet af studierne (61 %) inkluderede ikke et adækvat udvalg af patienter – dvs. patienter under mistanke for demens, hvor diagnosen ikke var blevet bekræftet. Der var risiko for påvirkning af indextest på referencestandard i 23 (61 %) af non-autopsistudierne, idet referencestandarden inkluderede billediagnostiske fund (...). Der var svag evidens for, at træfsikkerhed af CT blev overestimeret i studier med bias knyttet til håndtering af referencestandard. Der var ikke evidens for en association mellem bias knyttet til håndtering af referencestandard og MR (p = 0,88) eller mellem bias knyttet til selektion af deltagere og MR (p = 0,21)(Beynon, Sterne et al. 2012).
--	---	--

På grund af begrænset viden om forekomsten af de forskellige typer cerebrovaskulære læsioner hos personer med demens har vi valgt at undlade at beregne estimater for sandt og falsk positive samt sandt og falsk negative ved testning af 1.000 patienter (Tabel 4). Metaanalysen af Beynon et al.(Beynon, Sterne et al. 2012) indeholder endvidere kategorierne 'global vurdering' (SN 0,18 [95% CI 0,06-0,41]; SP 0,80 [95% CI 0,55-0,99]) og 'generelle infarkter' (SN 0,41 [95% CI 0,05-0,89]; SP 0,78 [95% CI 0,32-0,96]), men det er uklart, hvordan de to kategorier er defineret. Resultater vedrørende diagnostisk performance af strukturel scanning ved identifikation af cerebrovaskulære læsioner hos personer med demens med anvendelse af klinisk diagnose som

referencestandard præsenteres i bilag til den kliniske retningslinje på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Identifikation af demens

Den diagnostiske træfsikkerhed af strukturel scanning med henblik på at skelne mellem personer med Alzheimer og personer uden demens, mellem Alzheimer og andre demenssygdomme og mellem Alzheimer og MCI er belyst i to systematiske oversigtsartikler og metaanalyser udarbejdet af henholdsvis Bloudek et al. (Bloudek, Spackman et al. 2011) og Frisoni et al. (Frisoni, Bocchetta et al. 2013) samt i et primærstudie af Harper et al. (Harper, Fumagalli et al. 2016). Litteraturen belyser primært den diagnostiske performance af strukturel scanning i fire scenarier: 1) CT-scanning ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og personer uden demens, 2) CT-scanning ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme, 3) MR-scanning ved ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og personer uden demens, 4) MR-scanning ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme.

Ved anvendelse af CT-scanning til skelnen mellem Alzheimers sygdom og personer uden demens ses en sensitivitet i intervallet 0,80 til 0,93 og en specificitet i intervallet 0,78 til 0,97 (Tabel 5).

Ved anvendelse af CT-scanning til skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme ses en sensitivitet på 0,75 (95% CI 0,62-0,85) og en specificitet på 0,90 (95% CI 0,76 - 0,97) på tværs af de inkluderede studier (Tabel 6).

Ved anvendelse af MR-scanning til skelnen mellem Alzheimers sygdom og personer uden demens ses en sensitivitet på 0,75 (95% CI 0,73-0,77) og en specificitet på 0,81 (95% CI 0,79 - 0,82) på tværs af de inkluderede studier (Tabel 7).

Ved anvendelse af MR-scanning til skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme ses en sensitivitet i intervallet 0,79 til 0,91 og en specificitet i intervallet 0,28 til 0,94 (Tabel 8.)

Med hensyn til billeddiagnostiske markører for Alzheimer er metaanalyserne i Bloudek et al. alene baseret på studier vedrørende medial temporallapsatrofi, mens Frisoni et al. ud over en metaanalyse baseret på studier vedrørende medial temporallapsatrofi også præsenterer separate metaanalyser for flere neuroanatomiske strukturer: temporalhornet, amygdala, hippocampus og entorhinal cortex. Sidstnævnte metaanalyser er yderligere opdelt efter vurderingsmetode: visuel vurdering, manuel segmentering, linear measure samt automatiseret segmentering ved hjælp af software tools (FreeSurfer, AdaBoost-ACM, BrainVISA). Vi har i denne sammenhæng valgt kun at referere resultater vedrørende medial temporallapsatrofi på tværs af alle vurderingsmetoder. Resultater vedrørende diagnostisk performance af MR-scanning ved differentiering mellem Alzheimers sygdom og personer uden demens baseret på henholdsvis visuel vurdering og softwarebaseret vurdering af hippocampusatrofi præsenteres i bilag til den kliniske retningslinje på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Metaanalyserne i Bloudek et al. er baseret på 30 studier, hvoraf 6 drejer sig om den diagnostiske træfsikkerhed af CT og 26 om den diagnostiske træfsikkerhed af MR (to studier belyser begge problemstillinger). Metaanalyserne i Frisoni et al. med fokus på medial temporallapsatrofi som billeddiagnostisk markør er baseret på 48 studier, mens metaanalyserne med fokus på hippocampusatrofi som billeddiagnostisk markør er baseret på 36 studier. MR udgør indextesten i samtlige metaanalyser i Frisoni et al.

Tabel 5. Diagnostisk træfsikkerhed af CT ved differentiering mellem Alzheimers sygdom og personer uden demens

Sammenligning: Alzheimer kontra ingen demens
Referencestandard: Post-mortem autopsi eller klinisk diagnose
Sensitivitet range: 0,80 til 0,93
Specificitet range: 0,78 til 0,97
Reference: (Bloudek, Spackman et al. 2011)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 50% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	400 til 465	337 (3)	LAV ^{a,b}
Falsk negative	35 til 100		
Sandt negative	390 til 485		
Falsk positive	15 til 110		

CI: Konfidensinterval; a. Risiko for inklusionsbias og risiko for påvirkning af indextest på referencestandard samt påvirkning af

referencestandard på indextest i nogle af de inkluderede studier; b. Betydelig variation af både sensitivitet og specificitet imellem studierne
 Andel af Alzheimers sygdom blandt personer, der får foretaget CT-scanning på hukommelsesklinikker, (50 %) er baseret på et estimat. (prævalensrate for demens i hukommelsesklinikker: 0,70)(andel af patienter med Alzheimers sygdom eller mixed dementia: 0,72) = 0,50 (Løngaard and Hare-Brund 2017)(Prince, Knapp et al. 2014)

Tabel 6. Diagnostisk træfsikkerhed af CT ved differentiering mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme

Sammenligning: Alzheimer kontra ikke-Alzheimer demens
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,75 (95% CI: 0,62 til 0,85)
Specificitet: 0,90 (95% CI: 0,76 til 0,97)
Reference: (Bloudek, Spackman et al. 2011)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 72% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	540 (446 til 612)	100	
Falsk negative	180 (108 til 274)	(1)	LAV ^{a,b}
Sandt negative	252 (213 til 272)	100	
Falsk positive	28 (8 til 67)	(1)	LAV ^{a,b}

CI: Konfidensinterval; a. Kun et studie med 100 personer; b. Risiko for bias: Ikke beskrevet om referencestandard var uafhængig af resultater af indextest.

*Andel af personer med Alzheimers sygdom (inklusive mixed demens) blandt personer med demens, der får foretaget CT-scanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et internationalt konsensusestimater (Prince, Knapp et al. 2014)

Tabel 7. Diagnostisk træfsikkerhed af MR ved differentiering mellem Alzheimers sygdom og personer uden demens

Sammenligning: Alzheimer kontra ingen demens
Indextest: Medial temporalappatrofi, alle vurderingsmetoder
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet : 0,75 (95% CI: 0,73 til 0,77)
Specificitet : 0,81 (95% CI: 0,79 til 0,82)
Reference: (Frisoni, Bocchetta et al. 2013)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 50% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	375 (365 til 385)	>1000 (48)	
Falsk negative	125 (115 til 135)		LAV ^{a,b}
Sandt negative	405 (395 til 410)		
Falsk positive	95 (90 til 105)		LAV ^{a,b}

CI: Konfidensinterval; a. Risiko for inklusionsbias og risiko for påvirkning af indextest på referencestandard samt påvirkning af referencestandard på indextest i nogle af de inkluderede studier. b. Betydelig variation mellem studierne.

Andel af personer med Alzheimers sygdom blandt personer, der får foretaget MR-scanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et estimat. (prævalensrate for demens i hukommelsesklinikker: 0,70)(andel af patienter med Alzheimers sygdom eller mixed dementia: 0,72) = 0,50 (Løngaard and Hare-Brund 2017)(Prince, Knapp et al. 2014)

Tabel 8. Diagnostisk træfsikkerhed af MR ved differentiering mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme

Sammenligning: Alzheimer kontra ikke-Alzheimer demens
Indextest: Medial temporallapsatrofi
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet : 0,84 (95% CI: 0,79 til 0,88)
Specificitet : 0,76 (95% CI: 0,55 til 0,89)
Reference: (Bloudek, Spackman et al. 2011)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 72% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	605 (569 til 634)	463 (7)	LAV ^{a,b}
Falsk negative	115 (86 til 151)		
Sandt negative	213 (154 til 249)		MEGET LAV ^{a,b,c}
Falsk positive	67 (31 til 126)		

CI: Konfidensinterval; a. Risiko for inklusionsbias og risiko for påvirkning af indextest på referencestandard samt påvirkning af referencestandard på indextest i nogle af de inkluderede studier. b. I square 90% c. Bredt konfidensinterval

*Andel af personer med Alzheimers sygdom (inklusive mixed demens) blandt personer med demens, der får foretaget MR-scanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et internationalt konsensusestimater (Prince, Knapp et al. 2014)

Den systematiske oversigtsartikel af Bloudek et al.(Bloudek, Spackman et al. 2011) indeholder en sensitivitetanalyse, der belyser betydningen af grad af demens for de diagnostiske outcomes. MR har bedre sensitivitet (0,85 [95% CI 0,80-0,90]) og specificitet (0,80 [95% CI 0,53-0,94]) ved skelnen mellem personer uden demens og personer med demens i *moderat grad*, end ved skelnen mellem personer uden demens og personer med demens i *let grad*, hvor der ses en sensitivitet på (0,82 [95% CI 0,71-0,89]) og en specificitet (0,66 [95% CI 0,55-0,75]).

Resultater vedrørende diagnostisk performance af MR-scanning ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende (MCI) præsenteres i bilag til den kliniske retningslinje på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Ligeledes præsenteres resultater vedrørende diagnostisk performance af MR-scanning ved skelnen mellem Lewy body demens og personer uden demens samt ved skelnen mellem frontotemporal demens og personer uden demens i bilag til den kliniske retningslinje på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

5 - Bør man foretage en systematisk vurdering af praktisk funktionsevne i hverdagen vha. et rating-instrument/spørgeskema i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens?

Svækkelse af den praktiske funktionsevne i hverdagen indgår som et kernekriterium i diagnosekriterier for demens på linje med svækkelse af det kognitive funktionsniveau (McKhann, Knopman et al. 2011, 2014). Ved vurdering af praktisk funktionsevne skelnes mellem basale "Activities of Daily Living" forkortet ADL og instrumentel ADL, forkortet IADL. Basal ADL drejer sig om funktionsområder som fx personlig hygiejne, påklædning, spisning og toiletbesøg, mens IADL refererer til færdigheder som fx indkøb, madlavning, brug af transportmidler og anvendelse af telefon. Svækkelse af instrumentel ADL indgår i nyere internationale kriterier for MCI (Winblad, Palmer et al. 2004, Albert, DeKosky et al. 2011).

I Danmark er nogle af de hyppigst anvendte ADL-instrumenter indenfor demensområdet formentlig Functional Activities Questionnaire / Functional Assessment Questionnaire (FAQ IADL)(Pfeffer, Kurosaki et al. 1982, Morris, Weintraub et al. 2006), the Disability Assessment for Dementia (DAD)(Gelinas, Gauthier et al. 1999), Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (Katz ADL)(Katz, Ford et al. 1963), Alzheimer's Disease Consortium Study - Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL).

Andelen af patienter med demens, der ved en dansk demensudredningsenhed får foretaget ADL-vurdering ved hjælp af et ADL-instrument, indgår som kvalitetsindikator i Dansk Klinisk Kvalitetsdatabase for Demens(Løngaard and Hare-Brund 2017).

Svag Anbefaling

Overvej en systematisk vurdering af den praktiske funktionsevne i hverdagen i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens. Der bør i givet fald anvendes et værktøj til vurdering af instrumentel funktionsevne (instrumentel ADL).

Praktiske Oplysninger

I forbindelse med basal udredning for MCI eller demens vil instrumenter til vurdering af IADL ofte være mere relevante end instrumenter til vurdering af basal ADL, idet basale praktiske funktioner sjældent er påvirket i den tidlige fase af sygdomsforløbet.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Vurdering af instrumentel ADL indebærer ingen kendt sundhedsrisiko for hverken patienten, der bliver vurderet, eller for den pårørende, der foretager vurderingen.

Konsekvensen af et falsk positivt resultat vil typisk være, at patienten tilbydes yderligere udredning, hvor det må forventes, at det falske positive resultat tilbagevises. Et falsk positivt testresultat indebærer en vis risiko for sygeliggørelse eller stigmatisering. Konsekvensen af et falsk negativt resultat vil typisk være, at relevant yderligere udredning forsinkes.

Risiko for overdiagnostik kan ikke beregnes, men skønnes begrænset, idet en demensdiagnose ikke stilles alene på baggrund af en ADL-vurdering.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af IADL-skala ved identifikation af Alzheimers sygdom og MCI er samlet set moderat. Dog er det uklart, om referencestandard (klinisk diagnose) er helt uafhængig af indekstesten.

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af IADL-skalaer ved skelen mellem demens i let grad og MCI er lav ifølge en vurdering foretaget af Kaur et al.(Kaur, Belchior et al. 2016).

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Erfaringsmæssigt er flertallet af patienter indforståede med, at en pårørende (eller anden informant) besvarer spørgsmål om deres praktiske funktionsniveau som led i en struktureret vurdering af instrumentel ADL.

Rationale

Demens er per definition en tilstand karakteriseret ved tilstedeværelse af svækkelse af den praktiske funktionsevne i hverdagen (ADL). En systematisk vurdering af instrumentel ADL i hverdagen vha. et rating-instrument/spørgeskema kan bidrage til diagnosticering af demens, hvorimod det er uklart, om sådanne instrumenter kan bidrage til at identificere personer med MCI. En systematisk vurdering af basal ADL bidrager næppe til diagnosticering af demens eller MCI. ADL-instrumenter er ikke diagnostiske instrumenter og kan aldrig stå alene. Den metodemæssige kvalitet af de studier, der har undersøgt den diagnostiske skelneevne af instrumenter til vurdering af ADL, er overvejende lav.

Sensitiviteten af IADL-instrumenter både ved identifikation af Alzheimers sygdom, og ved skelnen mellem demens i let grad og MCI, er ikke optimal, og antallet af falsk negative tilfælde udgør et muligt problem. Det må dog forventes, at patienter med demens, der ikke identificeres ved hjælp af et IADL-instrument, i mange tilfælde vil blive diagnosticeret ved hjælp af andre undersøgelsesmetoder. Det er arbejdsgruppens vurdering, at fordelene ved at anvende instrumenter til vurdering af ADL i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens opvejer eventuelle ulemper, hvorfor vi har formuleret en svag anbefaling for at anvende instrumenter til vurdering af instrumentel ADL.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer med tegn på kognitiv svækkelse, hvor det mistænkes, at årsagen er demenssygdom.
- Intervention:** Instrumenter til systematisk vurdering af praktisk funktionsevne i hverdagen
- Sammenligning:** • Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri • Diagnose stillet ved post-mortem autopsi

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af to studier fundet via en systematisk oversigtsartikel (Kaur, Belchior et al. 2016). Vi foretog desuden en opdaterende litteratursøgning, der resulterede i inklusion af yderligere ét studie (Cornelis, Gorus et al. 2017).

De tre inkluderede studier belyser den diagnostiske træfsikkerhed af forskellige ADL-instrumenter i forhold til identifikation af MCI og demens. Studierne er baseret på sammenlagt 2.163 deltagere, hvoraf 134 var kontrolpersoner uden demens, 1.234 var personer med MCI og 795 var personer med demens (herunder Alzheimers sygdom).

Den metodemæssige kvalitet af de to studier (Teng, Becker et al. 2010, de Rotrou, Wu et al. 2012), der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Kaur et al. (Kaur, Belchior et al. 2016), er vurderet af forfatterne ved hjælp af the Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) checkliste (Terwee, Bot et al. 2007, Terwee, Mokkink et al. 2012), hvor kvaliteten rates på en 4-punkts skala (poor, fair, good, excellent). Der er efterfølgende udviklet en COSMIN Risk of Bias checkliste til brug i systematiske reviews af Patient-Reported Outcome Measures (Mokkink, de Vet et al. 2017). Den metodemæssige kvalitet af studiet fundet ved søgning efter primærlitteratur (Cornelis, Gorus et al. 2017) er vurderet af arbejdsgruppen bag herværende kliniske retningslinje ved hjælp af QUADAS-2.

Et belgisk studie fra 2017 belyser den diagnostiske træfsikkerhed af ADL-skalaer ved identifikation af Alzheimers sygdom og MCI (Cornelis, Gorus et al. 2017). Studiet anvender items fra to forskellige ADL-skalaer: IADL-delskalaen fra den såkaldte Lawton & Brody-skala (Lawton and Brody 1969) og Katz Index (Katz, Ford et al. 1963). IADL-delskalaen belyser omtrent de samme funktionsområder som den i Danmark anvendte FAQ IADL-skala (Pfeffer, Kurosaki et al. 1982, Morris, Weintraub et al. 2006), om end de to skalaer ikke er identiske. Ved anvendelse af IADL-delskalaen fra Lawton & Brody til skelnen mellem Alzheimers sygdom i let grad og ingen demens ses en sensitivitet på 0,78 og en specificitet på 0,89 (Tabel 9). Ved anvendelse af pågældende skala til skelnen mellem MCI og ingen demens ses en sensitivitet på 0,68 og en specificitet på 0,80 (Tabel 10).

Tabel 9. Diagnostisk træfsikkerhed af IADL-skala ved identifikation af Alzheimers sygdom

Sammenligning:	Alzheimer i let grad kontra ingen demens
Indestext:	IADL-skala fra Lawton & Brody Scale
Referencestandard:	Klinisk diagnose
Sensitivitet:	0,78
Specificitet:	0,89

Reference: (Cornelis, Gorus et al. 2017)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 70% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	546	150	MODERAT ^a
Falsk negative	154	(1)	
Sandt negative	267		
Falsk positive	33		

a. Kun et studie, ingen oplysninger om usikkerhed

*Andel af personer med Alzheimers sygdom (inklusive mixed demens) blandt personer, der via en pårørende får foretaget IADL-rating på hukommelsesklinikker, er baseret på et internationalt konsensusestimater (Prince, Knapp et al. 2014).

Tabel 10. Diagnostisk træfsikkerhed af IADL-skala ved identifikation af MCI

Sammenligning: MCI kontra ingen demens
 Indextest: IADL-skala fra Lawton & Brody Scale
 Referencestandard: Klinisk diagnose
 Sensitivitet: 0,68
 Specificitet: 0,80
 Reference: (Cornelis, Gorus et al. 2017)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 70% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	476	152	MODERAT ^a
Falsk negative	224	(1)	
Sandt negative	240		
Falsk positive	60		

a. Kun et studie, ingen oplysninger om usikkerhed.

*Andel af personer med MCI blandt personer, der via en pårørende får foretaget IADL-rating på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn. Populationen med enten MCI eller ingen demens inkluderer ikke personer med demens, som også ses i hukommelsesklinikker.

Den diagnostiske træfsikkerhed af IADL-skalaer ved skelnen mellem demens i let grad og MCI er belyst i tre studier: FAQ-IADL skalaen anvendes i studiet af Teng et al. (Teng, Becker et al. 2010), IADL-delskalaen fra Lawton & Brody Scale anvendes i studiet af Cornelis et al. (Cornelis, Gorus et al. 2017) og en forkortet udgave af DAD ved navn DAD-6 anvendes i studiet af de Rotrou et al. (de Rotrou, Wu et al. 2012). I modsætning til den originale DAD indeholder DAD-6 kun items vedrørende IADL.

Ved anvendelse af FAQ-IADL skalaen til skelnen mellem demens i let grad og MCI ses en sensitivitet på 0,80 og en specificitet på 0,87 (Tabel 11). Ved anvendelse af IADL-delskalaen fra Lawton & Brody til skelnen mellem demens i let grad og MCI ses en sensitivitet på 0,65 og en specificitet på 0,69 (Tabel 12). Ved anvendelse af IADL-delskalaen fra DAD-6 til skelnen mellem demens i let grad og MCI ses en sensitivitet på 0,83 og en specificitet på 0,84 (Tabel 13).

Tabel 11. Diagnostisk træfsikkerhed af FAQ-IADL skala ved skelnen mellem demens i let grad og MCI

Sammenligning: Demens i let grad kontra MCI
 Indextest: FAQ-IADL skala
 Referencestandard: Klinisk diagnose
 Sensitivitet: 0,80
 Specificitet: 0,87
 Reference: (Teng, Becker et al. 2010)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 70% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	560	1.801	LAV ^{a,b}
Falsk negative	140	(1)	
Sandt negative	261		
Falsk positive	39		

a. Vurderet som 'poor' vha COSMIN.

*Andel af personer med demens blandt personer, der via en pårørende får foretaget IADL-rating på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn. Populationen med enten demens eller MCI inkluderer ikke personer uden demens eller MCI, som også ses i hukommelsesklinikker.

Tabel 12. Diagnostisk træfsikkerhed af IADL-skala ved skellen mellem demens i let grad og MCI

Sammenligning: Demens i let grad kontra MCI
 Indextest: IADL-skala fra Lawton & Brody Scale
 Referencestandard: Klinisk diagnose
 Sensitivitet: 0,65
 Specificitet: 0,69
 Reference: (Cornelis, Gorus et al. 2017)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 70% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	455	1	MEGET LAV ^{a,b,c}
Falsk negative	245	(144)	
Sandt negative	207		
Falsk positive	93		

a. Vurderet som 'poor' vha COSMIN; b. Kun et studie.

*Andel af personer med demens blandt personer, der via en pårørende får foretaget IADL-rating på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn. Populationen med enten demens eller MCI inkluderer ikke personer uden demens eller MCI, som også ses i hukommelsesklinikker.

Tabel 13. Diagnostisk træfsikkerhed af IADL-skala ved skellen mellem demens i let grad og MCI

Sammenligning: Demens i let grad kontra MCI
 Indextest: IADL-skala fra DAD-6
 Referencestandard: Klinisk diagnose
 Sensitivitet: 0,83
 Specificitet: 0,84
 Reference: (de Rotrou, Wu et al. 2012)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 70% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	581	1	MEGET LAV ^{a,b,c}
Falsk negative	119	(84)	
Sandt negative	252		
Falsk positive	48		

a. Vurderet som 'poor' vha COSMIN; b. Kun et studie.

*Andel af personer med demens blandt personer, der via en pårørende får foretaget IADL-rating på hukommelsesklinikker, er baseret på et

skøn. Populationen med enten demens eller MCI inkluderer ikke personer uden demens eller MCI, som også ses i hukommelsesklinikker.

Basal ADL

Den diagnostiske træfsikkerhed af Katz Index, der er en basal ADL-skala, ved skelnen mellem demens i let grad og MCI er belyst i studiet af Cornelis et al.(Cornelis, Gorus et al. 2017). Resultater vedrørende diagnostisk performance af Katz Index ved skelnen mellem henholdsvis Alzheimers sygdom i let grad og ingen demens, mellem MCI og ingen demens samt mellem demens i let grad og MCI præsenteres i bilag til den kliniske retningslinje på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

6 - Bør man anvende biomarkører for Alzheimers sygdom i forbindelse med udredning af MCI?

I internationale forskningsorienterede diagnosekriterier for Alzheimers sygdom (McKhann, Knopman et al. 2011, Dubois, Feldman et al. 2014) indgår biomarkører for henholdsvis ophobning af amyloid-beta-1-42 (A β 1-42) i hjernen samt neuronal degeneration eller ødelæggelse i form af bl.a. forhøjet total tau og hyperfosforyleret tau i cerebrospinalvæsken (CSV). Ud over at bidrage til diagnosticering af Alzheimers sygdom kan biomarkører også spille en rolle i udredningen af MCI og bidrage til at forudsige, hvilke personer med MCI, der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom kontra hvilke personer, der ikke vil progrediere til Alzheimers sygdom. A β 1-42 ophobes i hjernen som plaques hos midaldrende og ældre 20-25 år før de kliniske symptomer debuterer (Jack and Holtzman 2013, Jansen, Ossenkoppele et al. 2015).

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun efter nøje overvejelse biomarkører for Alzheimers sygdom, idet specificiteten af disse biomarkører er relativ lav, hvilket medfører mange falsk positive tilfælde. Biomarkører kan anvendes i situationer, hvor man i samråd med en patient med MCI finder det afgørende at afdække årsagen til de kognitive problemer.

Personer med MCI bør ikke rutinemæssigt tilbydes undersøgelse af biomarkører for Alzheimers sygdom baseret på analyse af cerebrospinalvæsken eller amyloidscanning,

Praktiske Oplysninger

CSV-baserede biomarkører

Ved hjælp af lumbalpunktur kan en prøve af CSV undersøges for A β 1-42, total (T-tau), hyperfosforyleret tau (p-tau) samt kombinationer heraf i form af A β 1-42/T-tau-ratio og A β 1-42/p-tau ratio. Lumbalpunktur kan ikke anvendes til alle patientgrupper (fx patienter med infektion omkring punkturstedet, forhøjet intrakranielt tryk og koagulationsforstyrrelser, herunder visse typer antikoagulationsbehandling). Anbefalinger for anvendelse af CSV-baserede biomarkører ved udredning af MCI er formuleret af bl.a. den internationale Biomarkers for AD and Parkinson's disease (BIOMARKAPD) arbejdsgruppe i 2017 (Herukka, Simonsen et al. 2017).

Tilgængeligheden af lumbalpunktur på danske demensudredningsenheder er høj.

Amyloidscanning

Ved amyloidscanning anvendes to typer af amyloidbindende sporstoffer (ligander):

- 11C-labeled Pittsburgh compound B (11C-PiB-PET)
- 18F ligander – fx 18F-florbetapir-PET, florbetaben eller flutemetamol

I klinikken anvendes overvejende 11C-PiB-PET. 18F-mærkede ligander, der primært anvendes i kliniske forsøg, har længere levetid men er dyrere end 11C-PiB-PET. 18F-florbetapir er aktuelt ikke tilgængeligt i Danmark.

Resultatet af en amyloidscanning vurderes typisk på en af følgende måder:

- visuel vurdering; en kvalitativ vurdering af den kortikale optagelse af liganden for hvert billede
- standardized uptake value ratio (SUVR); en kvantitativ analyse af ratioen for den kortikale optagelse af liganden sammenlignet en referenceregion for hvert billede.

Anbefalinger for anvendelse af amyloidscanning ved udredning af MCI er formuleret af bl.a. det amerikanske nuklearmedicinske selskab i samarbejde med den amerikanske Alzheimerforening i 2013 (Johnson, Minoshima et al. 2013).

Amyloidscanning er aktuelt kun tilgængelig ved to hospitaler i Danmark.

18F-FDG PET-scanning

Glukosemetabolismen i cortex kan måles ved hjælp af 18F-fluorodeoxyglukose (FDG) PET-scanning. Der er forskellige metoder til vurdering af resultatet af scanningen i form af bl.a.

- visuel, kvalitativ vurdering
- computer-assisteret visuel vurdering (3D-SSP)
- computer-assisteret visuel vurdering med brug af single-case statistisk parametrisering (sc-SPM).
- t-sum/hypometabolisk konvergensindex (HCI)

Der er moderat til stærk evidens for, at den diagnostiske nøjagtighed øges med anvendelse af statistiske metoder (fx 3D-SSP eller SPM) til beslutningsstøtte sammenlignet med visuel, kvalitativ vurdering (4).

18F-FDG PET-scanning er tilgængelig i alle fem regioner i Danmark.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Lumbalpunktur er en invasiv metode og forbigående hovedpine, rygsmerter og nerverodsirritation er almindelige bivirkninger med en forekomst på 4-15 % (Costerus, Brouwer et al. 2018). Alvorlige bivirkninger som fx bakteriel meningitis er sjældne (forekomst ca. 0,1 %).

PET-scanning (FDG og amyloidscanning) er en nuklearmedicinsk undersøgelsesmetode baseret på radioaktive sporstoffer, der udsender positroner. Stråledosis er så lav og kortvarig, at den ikke indebærer nogen kendt sundhedsrisiko. Risikoen for komplikationer er omtrent den samme som ved en blodprøve.

Da flertallet af biomarkører har relativ høj sensitivitet, kan et negativt testresultat bidrage til at udelukke, at der er tale om et forstadium til Alzheimers sygdom (sensitivity rules out reglen). Patienter med et positivt resultat for biomarkører vil blive tilbudt opfølgning med henblik på at monitorere eventuel progression.

På grund af et relativt højt antal falsk positive cases er et positivt testresultat vanskeligt at tolke og anvende i klinisk praksis. Det er ikke alle personer med positive biomarkører for Alzheimers sygdom, der vil udvikle sygdommen indenfor de nærmeste år, og der er således en risiko for at personer med ikke-progredierende MCI får oplyst, at de har Alzheimers sygdom, hvilket kan medføre sygeliggørelse eller stigmatisering.

Risiko for overdiagnostik kan ikke beregnes, men skønnes at udgøre et reelt problem.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af CSV-baserede biomarkører for Alzheimers sygdom ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI er samlet set lav. Det er således uklart, om referencestandarderne er uafhængig af resultatet af indekstesten samt om indekstesten er uafhængig af referencestandarderne i nogle studier.

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med 11C-PiB-PET ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI er samlet set moderat til lav. Det er uklart, om referencestandarderne er uafhængig af resultatet af indekstesten samt om rekruttering af deltagere medfører risiko for bias i de fem inkluderede studier.

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af funktionel scanning med 18FDG PET ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI er samlet set moderat til lav ifølge en GRADE-vurdering foretaget af Perani et al. (Perani, Schillaci et al. 2014). To af de tre inkluderede studier vurderes som værende af metodemæssigt lav kvalitet og det tredje studie vurderes som værende af moderat kvalitet.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Flertallet af patienter, der tilbydes undersøgelse af biomarkører for Alzheimers sygdom, har selv henvendt sig med bekymring over kognitive symptomer og er generelt motiverede for at blive undersøgt. Dog kan en undergruppe af patienter med mangelfuld sygdomsindsigt være uforstående overfor relevansen af undersøgelsen. Nogle patienter ønsker ikke at medvirke til lumbalpunktur, da det kan være forbundet med forbigående smerte. Nogle patienter kan ikke medvirke til scanning (amyloidscanning og FDG PET), fordi de fx har klaustrofobi eller har svært ved at ligge stille i scanneren.

Rationale

Analyse af CSV-baserede biomarkører kan bidrage til at afklare, om Alzheimers sygdom er den underliggende årsag til MCI eller ej. Analyse af CSV-baserede biomarkører kan endvidere bidrage til at forudsige risikoen for progression af MCI til Alzheimers sygdom: for personer med ukendt biomarkørstatus er 3-års risikoen for progression fra MCI til Alzheimers sygdom ca. 35 %, for personer med negative biomarkører for Alzheimers sygdom er 3-års risikoen for progression ca. 14 % og for personer med positive biomarkører er risikoen for progression ca. 54 % (Vos, Verhey et al. 2015).

Amyloidpositive scanninger ses både hos størstedelen af de MCI-patienter, der med tiden udvikler Alzheimers sygdom, men også i studier med kort opfølgningstid hos omkring halvdelen af de MCI-patienter, der ikke når at udvikle Alzheimers sygdom indenfor opfølgningsperioden. Sensitivitet og specificitet er relativt bedre ved lang (>2 år) end ved kort opfølgning (<2 år), hvilket kunne tyde på, at en voksende andel af MCI-patienter med amyloidpositive scanninger kan forventes at udvikle Alzheimers sygdom på længere sigt.

Også 18F-FDG PET-scanning kan bidrage til at forudsige progression fra MCI til Alzheimers sygdom. Ved skelnen mellem progredierende og ikke progredierende MCI ses gennemgående høj sensitivitet og specificitet for denne biomarkør.

Den metodemæssige kvalitet af de studier, der har undersøgt den diagnostiske skelneevne af biomarkører for Alzheimers sygdom ved udredning af MCI, er gennemgående moderat til lav. Antallet af falsk positive tilfælde udgør et muligt problem på tværs af de foreliggende biomarkører. Da vi samlet set vurderer, at ulemperne ved at anvende biomarkører for Alzheimers sygdom ved udredning af MCI i mange tilfælde overstiger fordelene, vælger vi at formulere en svag anbefaling imod anvendelse af sådanne biomarkører.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer med tegn på kognitiv svækkelse, hvor det mistænkes, at årsagen er demenssygdom
- Intervention:** • Niveau af amyloid- β 1-42, tau, fosfor-tau i cerebrospinalvæsken (CSV), CSV tau/ amyloid- β ratio, CSV fosfor-tau/ amyloid- β ratio • PET-scanning med amyloidbindende sporstof (fx 11C-PiB-PET)
- Sammenligning:** • Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/ eller geriatri. • Diagnose stillet ved post-mortem autopsi

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål kan opdeles i studier vedrørende CSV-baserede biomarkører for beta-amyloid, tau og fosfor-tau og studier vedrørende amyloidscanning. Studierne vedrørende amyloidscanning er fundet via fire systematiske oversigtsartikler (Frisoni, Bocchetta et al. 2013, Ma, Zhang et al. 2014, Zhang, Smailagic et al. 2014, Martinez, Vernooij et al. 2017), der til sammen er baseret på 18 studier. Studierne vedrørende CSV-baserede biomarkører er fundet via fem systematiske oversigtsartikler (Ferreira, Perestelo-Perez et al. 2014, Ferreira, Rivero-Santana et al. 2014, Ritchie, Smailagic et al. 2014, Mo, Lim et al. 2015, Ritchie, Smailagic et al. 2017) baseret på i alt 48 studier.

Gennemgang af evidens for CSV-biomarkører

De 48 inkluderede studier belyser den diagnostiske træfsikkerhed af CSV-baserede biomarkører til at identificere, hvilke personer med MCI der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom eller anden demenssygdom. Fem af studierne belyser endvidere den diagnostiske træfsikkerhed af CSV-baserede biomarkører ved skelnen mellem amnestisk MCI og ikke-amnestisk MCI.

Den systematiske oversigtsartikel af Ritchie et al. (Ritchie, Smailagic et al. 2017) er baseret på 15 studier med i alt 1.172 deltagere vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af niveauet af henholdsvis T-tau og p-tau i CSV samt A β 1-42/T-tau ratioen og A β 1-42/p-tau ratioen til at identificere, hvilke personer med MCI der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom.

Den systematiske oversigtsartikel af Ritchie et al. (Ritchie, Smailagic et al. 2014) er baseret på 17 studier med i alt 1.734 deltagere vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af niveauet af A β 1-42 i CSV til at identificere, hvilke personer med MCI der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom (14 studier) eller til anden demenssygdom (3 studier).

Den systematiske oversigtsartikel af Ferreira et al. (Ferreira, Rivero-Santana et al. 2014) er baseret på 12 studier med i alt 1.205 deltagere vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af niveauet af henholdsvis A β 1-42, T-tau og p-tau i CSV samt A β 1-42/tau ratioen og A β 1-42/p-tau ratioen til at identificere, hvilke personer med MCI der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom. Ved anvendelse af A β 1-42 som biomarkør ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI ses en sensitivitet på 0,84 (95% CI 0,78-0,88) og en specificitet på 0,74 (95% CI 0,69-0,79) på tværs af studierne (Tabel 14).

Ved anvendelse af total tau som biomarkør ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI ses en sensitivitet på 0,70 (95% CI 0,61-0,78) og en specificitet på 0,65 (95% CI 0,59-0,72) på tværs af studierne (Tabel 15). Total tau er en generel markør for neurodegeneration og er således også forhøjet ved andre sygdomme end Alzheimer.

Ved anvendelse af fosfor-tau som biomarkør ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI ses en sensitivitet på 0,59 (95% CI 0,51-0,68) og en specificitet på 0,71 (95% CI 0,65-0,77) på tværs af studierne (Tabel 16).

Ved anvendelse af A β 1-42/T-tau ratioen som biomarkør ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI ses en sensitivitet på 0,81 (95% CI 0,73-0,87) og en specificitet på 0,67 (95% CI 0,61-0,73) på tværs af studierne (Tabel 17).

Ved anvendelse af A β 1-42/p-tau ratioen som biomarkør ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI ses en sensitivitet på 0,85 (95% CI 0,80-0,89) og en specificitet på 0,79 (95% CI 0,74-0,84) på tværs af studierne (Tabel 18).

Den systematiske oversigtsartikel af Mo et al. (Mo, Lim et al. 2015) er baseret på 17 studier vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af niveauet af A β 1-42 i CSV ved skelnen henholdsvis mellem patienter med Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens (11 studier), mellem patienter med Alzheimers sygdom og patienter med ikke-Alzheimer demens (10 studier) og mellem personer med amnestisk MCI og personer med ikke-amnestisk MCI (5 studier). Studierne vedrørende skelnen mellem amnestisk og ikke-amnestisk MCI inkluderer til sammen 2.409 deltagere.

Den systematiske oversigtsartikel af Ferreira et al. (Ferreira, Perestelo-Perez et al. 2014) inkluderer dels et såkaldt meta-review, der sammenfatter resultaterne fra 7 systematiske reviews fra perioden 2003 til 2011, og dels et systematisk review og metaanalyse af primærstudier publiceret efter maj 2011, hvor et sæt reviderede forskningskriterier for Alzheimers sygdom blev lanceret (Jack, Albert et al. 2011, McKhann, Knopman et al. 2011).

På grund af indbyrdes overlap af de studier, der indgår i de fem systematiske reviews, ender det samlede antal studier på 48.

Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i de systematiske oversigtsartikler af Ritchie et al. 2017 (Ritchie, Smailagic et al. 2017), Ritchie et al. 2014 (Ritchie, Smailagic et al. 2014) og Ferreira et al. (Ferreira, Rivero-Santana et al. 2014) er vurderet af forfatterne til de respektive reviews ved hjælp af QUADAS-2. Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Mo et al. (Mo, Lim et al. 2015) er vurderet af forfatterne til reviewet ved hjælp af the UK Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN) kriterier. Den metodemæssige kvalitet af de nyere primærstudier, der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Ferreira et al. (Ferreira, Perestelo-Perez et al. 2014) er vurderet af arbejdsgruppen bag herværende kliniske retningslinje.

Resultatet af tre studier vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af CSV A β 1-42 ved skelnen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til andre demenssygdomme end Alzheimers sygdom (non-AD dementia), og patienter med MCI, der ikke progredierer, er sammenfattet i et Cochranereview af Ritchie et al. (2014) (Ritchie, Smailagic et al. 2014). Sensitiviteten ligger i intervallet 0,08 til 0,63, mens specificiteten ligger i intervallet 0,35 til 0,67, hvilket indikerer at CSV A β 1-42 ikke bidrager til at skelne mellem de to patientgrupper.

Tabel 14. Diagnostisk træfsikkerhed af CSV A β 1-42 ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI

Sammenligning: MCI, der progredierer til Alzheimer kontra ikke-progredierende MCI; opfølgning >2 år
Indextest: CSV A β 1-42
Referencstandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet : 0,84 (95% CI: 0,78 til 0,88)
Specificitet : 0,74 (95% CI: 0,69 til 0,79)
Reference: (Ferreira, Rivero-Santana et al. 2014)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 30% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	252 (234 til 264)	514 (5)	LAV ^{a,b}
Falsk negative	48 (36 til 66)		
Sandt negative	518 (483 til 553)		
Falsk positive	182 (147 til 217)		

CI: Konfidensinterval; a. Risiko for bias: uklart om referencstandarden er uafhængig af resultatet af indextesten samt problemer med indextesten i nogle studier; b. Statistisk signifikant heterogenitet.

*Andel af personer med MCI, der progredierer til Alzheimers sygdom, er baseret på et skøn. Populationen med enten progredierende og ikke-progredierende MCI inkluderer ikke personer med demens samt personer uden demens eller MCI, som også ses i hukommelsesklinikker.

Tabel 15. Diagnostisk træfsikkerhed af CSV total tau (T-tau) ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI

Sammenligning: MCI, der progredierer til Alzheimer kontra ikke-progredierende MCI; opfølgning >2 år

Indextest: CSV T-tau
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,70 (95% CI: 0,61 til 0,78)
Specifцитet: 0,65 (95% CI: 0,59 til 0,72)
Reference: (Ferreira, Rivero-Santana et al. 2014)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 30% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	210 (183 til 234)	367 (3)	LAV ^{a,b}
Falsk negative	90 (66 til 117)		
Sandt negative	455 (413 til 504)		
Falsk positive	245 (196 til 287)		

CI: Konfidensinterval; a. Risiko for bias: uklart om referencestandarden er uafhængig af resultatet af indextesten samt problemer med indextesten i nogle studier; b. Statistisk signifikant heterogenitet.

*Andel af personer med MCI, der progredierer til Alzheimers sygdom, er baseret på et skøn. Populationen med enten progredierende og ikke-progredierende MCI inkluderer ikke personer med demens samt personer uden demens eller MCI, som også ses i hukommelsesklinikker.

Tabel 16. Diagnostisk træfsikkerhed af CSV hyperfosforyleret tau (p-tau) ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI

Sammenligning: MCI, der progredierer til Alzheimer kontra ikke-progredierende MCI; opfølgning >2 år
Indextest: CSV p-tau
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,59 (95% CI: 0,51 til 0,68)
Specifцитet: 0,71 (95% CI: 0,65 til 0,77)
Reference: (Ferreira, Rivero-Santana et al. 2014)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 30% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	177 (153 til 204)	367 (3)	LAV ^{a,b}
Falsk negative	123 (96 til 147)		
Sandt negative	497 (455 til 539)		
Falsk positive	203 (161 til 245)		

CI: Konfidensinterval; a. Risiko for bias: uklart om referencestandarden er uafhængig af resultatet af indextesten samt problemer med indextesten i nogle studier; b. Statistisk signifikant heterogenitet.

*Andel af personer med MCI, der progredierer til Alzheimers sygdom, er baseret på et skøn. Populationen med enten progredierende og ikke-progredierende MCI inkluderer ikke personer med demens samt personer uden demens eller MCI, som også ses i hukommelsesklinikker.

Tabel 17. Diagnostisk træfsikkerhed af CSV A β ₁₋₄₂/T-tau ratio ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI

Sammenligning: MCI, der progredierer til Alzheimer kontra ikke-progredierende MCI; opfølgning >2 år
Indextest: CSV A β ₁₋₄₂/T-tau ratio
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,81 (95% CI: 0,73 til 0,87)

Specificitet: 0,67 (95% CI: 0,61 til 0,73)

Reference: (Ferreira, Rivero-Santana et al. 2014)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 30% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	243 (219 til 261)	359 (3)	LAV ^{a,b}
Falsk negative	57 (39 til 81)		
Sandt negative	469 (427 til 511)		
Falsk positive	231 (189 to 273)		

CI: Konfidensinterval; a. Risiko for bias: uklart om referencestandarden er uafhængig af resultatet af indextesten samt problemer med indextesten i nogle studier; b. Statistisk signifikant heterogenitet.

*Andel af personer med MCI, der progredierer til Alzheimers sygdom, er baseret på et skøn. Populationen med enten progredierende og ikke-progredierende MCI inkluderer ikke personer med demens samt personer uden demens eller MCI, som også ses i hukommelsesklinikker.

Tabel 18. Diagnostisk træfsikkerhed af CSV A β ₁₋₄₂/p-tau ratio ved skellen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI

Sammenligning: MCI, der progredierer til Alzheimer kontra ikke-progredierende MCI; opfølgning >2 år

Indextest: CSV A β ₁₋₄₂/p-tau ratio

Referencestandard: Klinisk diagnose

Sensitivitet: 0,85 (95% CI: 0,80 til 0,89)

Specificitet: 0,79 (95% CI: 0,74 til 0,84)

Reference: (Ferreira, Rivero-Santana et al. 2014)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 30% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	255 (240 til 267)	560 (5)	LAV ^{a,b}
Falsk negative	45 (33 til 60)		
Sandt negative	553 (518 til 588)		
Falsk positive	147 (112 til 182)		

CI: Konfidensinterval; a. Risiko for bias: uklart om referencestandarden er uafhængig af resultatet af indextesten samt problemer med indextesten i nogle studier; b. Statistisk signifikant heterogenitet.

*Andel af personer med MCI, der progredierer til Alzheimers sygdom, er baseret på et skøn. Populationen med enten progredierende og ikke-progredierende MCI inkluderer ikke personer med demens samt personer uden demens eller MCI, som også ses i hukommelsesklinikker.

Bilag til den kliniske retningslinje vedrørende CSV-baserede biomarkører i forbindelse med udredning af MCI på Sundhedsstyrelsens hjemmeside:

- Diagnostisk træfsikkerhed af CSV A β ₁₋₄₂ ved skellen mellem patienter med progredierende og ikke-progredierende MCI – referencestandard: klinisk diagnose
- Diagnostisk træfsikkerhed af CSV total tau (T-tau) ved skellen mellem patienter med progredierende og ikke-progredierende MCI – referencestandard: klinisk diagnose
- Diagnostisk træfsikkerhed af CSV hyperfosforyleret tau (p-tau) ved skellen mellem patienter med progredierende og ikke-progredierende MCI – referencestandard: klinisk diagnose
- Diagnostisk træfsikkerhed af CSV A β ₁₋₄₂/T-tau ratio ved skellen mellem patienter med progredierende og ikke-progredierende MCI – referencestandard: klinisk diagnose
- Diagnostisk træfsikkerhed af CSV A β ₁₋₄₂/p-tau ratio ved skellen mellem patienter med progredierende og ikke-progredierende MCI – referencestandard: klinisk diagnose

- Diagnostisk træfsikkerhed af CSV A β ₁₋₄₂ ved skelnen mellem patienter med amnestisk MCI og patienter med ikke-amnestisk MCI

Gennemgang af evidens for amyloidscanning

De 18 inkluderede studier belyser den diagnostiske træfsikkerhed af amyloidscanning til at identificere, hvilke personer med MCI der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom eller til demens af enhver type.

Den systematiske oversigtsartikel af Ma et al.(Ma, Zhang et al. 2014) er baseret på 11 studier med i alt 352 deltagere vedrørende den diagnostiske skelneevne af amyloidscanning (11C-PiB-PET) ved forudsigelse af konversion til Alzheimers sygdom hos patienter med MCI. Oversigtsartiklen rapporterer endvidere analyser for undergrupper af studier med henholdsvis kort opfølgning (<2 år, 6 studier) og lang opfølgning (>2 år, 5 studier).

Den systematiske oversigtsartikel af Zhang et al.(Zhang, Smailagic et al. 2014) er baseret på ni studier med i alt 274 deltagere vedrørende den diagnostiske skelneevne af amyloidscanning (11C-PiB-PET) ved forudsigelse af konversion til Alzheimers sygdom eller demens af enhver type hos patienter med MCI. Alle 9 studier belyser konversion fra MCI til Alzheimers sygdom og fire af studierne belyser desuden konversion fra MCI til demens af enhver type.

Den systematiske oversigtsartikel af Frisoni et al.(Frisoni, Bocchetta et al. 2013) er baseret på 130 studier, hvoraf otte studier belyser den diagnostiske skelneevne af amyloidscanning ved forudsigelse af konversion til Alzheimers sygdom hos patienter med MCI. Syv af de otte studier anvendte 11C-PiB-PET og ét studie anvendte 18F-florbetapir-PET. Oversigtsartiklen rapporterer endvidere analyser for undergrupper af studier, hvor vurderingen er baseret på SUVR (7 studier) og for studier, hvor vurderingen er baseret på DVR (ét studie).

Den systematiske oversigtsartikel af Martinez et al.(Martinez, Vernooij et al. 2017) er baseret på tre studier med i alt 448 deltagere vedrørende den diagnostiske skelneevne af amyloidscanning (18F-florbetapir-PET) ved forudsigelse af konversion til Alzheimers sygdom (2 studier) eller demens af enhver type (ét studie) hos patienter med MCI. Da der er et betydeligt overlap af studier i de fire oversigtsartikler, ender det samlede antal studier på 18.

Ved anvendelse af amyloidscanning med ¹¹C-PiB-PET som biomarkør ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI ses en sensitivitet på 0,95 (95% CI 0,85 til 0,99) og en specificitet på 0,72 (95% CI 0,59 til 0,83) på tværs af studierne (Tabel 19).

Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i de systematiske oversigtsartikler af Ma et al.(Ma, Zhang et al. 2014), Zhang et al.(Zhang, Smailagic et al. 2014) og Martinez et al.(Martinez, Vernooij et al. 2017) er vurderet af forfatterne til de respektive reviews. Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Frisoni et al.(Frisoni, Bocchetta et al. 2013), er vurderet af arbejdsgruppen bag herværende kliniske retningslinje. Alle kvalitetsvurderinger er baseret på QUADAS-2.

Tabel 19. Diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med ¹¹C-PiB-PET ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI

Sammenligning: Progredierende kontra ikke-progredierende MCI; opfølgning >2 år
Indextest: ¹¹C-PiB-PET
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,95 (95% CI: 0,85 til 0,99)
Specificitet: 0,72 (95% CI: 0,59 til 0,83)
Reference: (Ma, Zhang et al. 2014)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 30% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	285 (255 til 297)	207	

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 30% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Falsk negative	15 (3 til 45)	(5)	MODERAT ^a
Sandt negative	504 (413 til 581)	207	
Falsk positive	196 (119 til 287)	(5)	LAV ^{a,b}

CI: Konfidensinterval; a. Risiko for bias: uklart om referencestandarden er uafhængig af resultatet af indextesten og hvorledes patienterne er selekterede i alle studier samt problemer med indextesten i et studie; b. Statistisk signifikant heterogenitet.

*Andel af personer med MCI, der progredierer til Alzheimers sygdom, er baseret på et skøn. Populationen med enten progredierende og ikke-progredierende MCI inkluderer ikke personer med demens samt personer uden demens eller MCI, som også ses i hukommelsesklinikker.

Bilag til den kliniske retningslinje vedrørende amyloidscanning i forbindelse med udredning af MCI på Sundhedsstyrelsens hjemmeside:

- Diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med ¹¹C-PiB-PET ved skelnen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom, og patienter med MCI, der ikke progredierer
- Diagnostisk træfsikkerhed af ¹¹C-PiB-PET ved skelnen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til demens af enhver type, og patienter med MCI, der ikke progredierer
- Diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med ¹⁸F-florbetapir-PET ved skelnen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom, og patienter med MCI, der ikke progredierer

Gennemgang af evidens for ¹⁸F-FDG PET

De 11 inkluderede studier belyser den diagnostiske træfsikkerhed af ¹⁸F-FDG PET til at identificere, hvilke personer med MCI der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom.

Den systematiske oversigtsartikel af Yuan et al. (Yuan, Gu et al. 2009) er baseret på seks studier publiceret i perioden 2001 til 2005 med tilsammen 280 deltagere med MCI, hvoraf 134 indenfor opfølgingsperioden konverterede til Alzheimers sygdom. Den gennemsnitlige opfølgingsperiode lå mellem 12 og 37 måneder.

Den systematiske oversigtsartikel af Perani et al. (Perani, Schillaci et al. 2014) er baseret på 26 studier, hvoraf 14 handler om ¹⁸F-FDG PET. Ti af disse studier drejer sig om progression fra MCI til Alzheimers sygdom og yderligere fire studier fokuserer på differentialdiagnostisk træfsikkerhed af ¹⁸F-FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre tilstande. De ældre MCI-studier (frem til 2005) i oversigtsartiklen af Perani et al. (Perani, Schillaci et al. 2014) er dækket af metaanalysen i Yuan et al. (Yuan, Gu et al. 2009), men Perani et al. (Perani, Schillaci et al. 2014) refererer også data fra fire MCI-studier publiceret i perioden 2009 til 2013. Et af disse studier (Bruck, Virta et al. 2013) havde en opfølgningstid på 24 måneder, men der savnes oplysninger om opfølgningstid for de øvrige tre studier.

På grund af indbyrdes overlap af de studier, der indgår i de to oversigtsartikler, ender det samlede antal studier på 11.

Ved anvendelse af ¹⁸F-FDG PET som biomarkør ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI ses en sensitivitet i intervallet 0,82 til 0,87 og en specificitet i intervallet 0,70 til 0,86 (Tabel 20).

Tabel 20. Diagnostisk træfsikkerhed af ¹⁸F-FDG PET ved skelnen mellem progredierende og ikke-progredierende MCI

Sammenligning: Progredierende kontra ikke-progredierende MCI; studier 2009 til 2013
Indextest: ¹⁸F-FDG PET
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet range: 0,82 til 0,87
Specificitet range: 0,70 til 0,86
Reference: (Perani, Schillaci et al. 2014)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 30% Typisk set i hukommelseslinikker*		
Sandt positive	246 til 261	228	MODERAT ^a
Falsk negative	39 til 54	(3)	
Sandt negative	490 til 602	228	LAV ^{a,b}
Falsk positive	98 til 210	(3)	

CI: Konfidensinterval; a. Risiko for bias; b. Betydelig variation i resultaterne.

*Andel af personer med MCI, der progredierer til Alzheimers sygdom, er baseret på et skøn. Populationen med enten progredierende og ikke-progredierende MCI inkluderer ikke personer med demens samt personer uden demens eller MCI, som også ses i hukommelseslinikker.

7 - Bør man anvende biomarkører med henblik på at skelne mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme?

En specifik (ætiologisk) demensdiagnose er væsentlig med henblik på at kunne tilbyde patienten relevant lægemiddelbehandling og rådgivning. Behandling med kolinesterasehæmmere og memantin tilbydes patienter med Alzheimers sygdom, Lewy body demens og demens ved Parkinsons sygdom, men ikke til patienter med vaskulær demens eller frontotemporal demens.

I internationale forskningsorienterede diagnosekriterier for Alzheimers sygdom (McKhann, Knopman et al. 2011, Dubois, Feldman et al. 2014) indgår biomarkører for henholdsvis ophobning af amyloid-beta-1-24 (A β 1-42) i hjernen samt neuronal degeneration eller ødelæggelse i form af bl.a. forhøjet total tau (T-tau) og hyperfosforyleret tau (p-tau) i cerebrospinalvæsken (CSV). Biomarkører afspejler neuropatologiske forandringer og ikke kliniske syndromer: A β 1-42 er en markør for extracellulære plaques, T-tau er en markør for neuronskade og p-tau er en markør for neurofibrillære tangles.

Svag anbefaling

Overvej, ved fortsat tvivl om demensdiagnosen efter at basal udredning med bl.a. strukturel scanning af hjernen er gennemført, at tilbyde undersøgelse af biomarkører for Alzheimers sygdom baseret på analyse af rygmarvsvæsken eller amyloidscanning med henblik på afklaring af, om Alzheimers sygdom kan være årsag til demenstilstanden.

Praktiske Oplysninger

CSV-baserede biomarkører

Ved hjælp af lumbalpunktur kan en prøve af CSV undersøges for A β 1-42, T-tau, p-tau samt kombinationer heraf i form af A β 1-42/T-tau ratio og A β 1-42/p-tau ratio. Lumbalpunktur kan ikke anvendes til alle patientgrupper (fx patienter med infektion omkring punkturstedet, forhøjet intrakranielt tryk og koagulationsforstyrrelser, herunder visse typer antikoagulationsbehandling).

Anbefalinger for anvendelse af CSV-baserede biomarkører for Alzheimers sygdom ved udredning af demens er formuleret af den internationale Biomarkers for AD and Parkinson's disease (BIOMARKAPD) arbejdsgruppe i 2017 (Simonsen, Herukka et al. 2017).

Tilgængeligheden af lumbalpunktur på danske demensudredningsenheder er høj.

Amyloidscanning

Ved amyloidscanning anvendes to typer af amyloidbindende sporstoffer (ligander):

- 11C-labeled Pittsburgh compound B (11C-PiB-PET)
- 18F-mærkede ligander – fx 18F-florbetapir-PET, florbetaben eller flutemetamol

I klinikken i Danmark anvendes overvejende 11C-PiB-PET. 18F-mærkede ligander, der primært anvendes i kliniske forsøg, har længere levetid men er dyrere end 11C-PiB-PET. 18F-florbetapir er aktuelt ikke tilgængeligt i Danmark.

Resultatet af en amyloidscanning vurderes typisk på en af følgende måder:

- visuel vurdering; en kvalitativ vurdering af den kortikale optagelse af liganden i et billede optaget 50-70 min efter injektion.
- standardized uptake value ratio (SUVR); en kvantitativ analyse af ratioen for den kortikale optagelse af liganden sammenlignet med en referenceregion - typisk cerebellum - uden amyloidoptagelse.

Amyloidscanning er aktuelt tilgængelig ved to hospitaler i Danmark.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lumbalpunktur er en invasiv metode og forbigående hovedpine, rygsmerter og nerverodsirritation er almindelige bivirkninger med en forekomst på 4-15% (Costerus, Brouwer et al. 2018). Alvorlige bivirkninger som fx bakteriel meningitis er sjældne (forekomst ca. 0,1%). Lumbalpunktur kan ikke anvendes til alle patientgrupper (fx patienter med infektion omkring punkturstedet, forhøjet intrakranielt tryk og koagulationsforstyrrelser, herunder visse typer antikoagulationsbehandling).

PET-amyloidscanning er en nuklearmedicinsk undersøgelsesmetode baseret på radioaktive sporstoffer, der udsender positroner. Stråledosis er så lav og kortvarig, at den ikke indebærer nogen kendt sundhedsrisiko. Risikoen for komplikationer er omtrent den samme som ved en blodprøve.

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Konsekvensen af et falsk positivt resultat vil typisk være, at patienten får tilbudt overflødig lægemiddelbehandling med kolinesterasehæmmere eller memantin. Disse lægemidler anvendes imidlertid også ved Lewy body demens og demens ved Parkinsons sygdom. Konsekvensen af et falsk negativt resultat vil typisk være, at patienten går glip af relevant lægemiddelbehandling.

Risiko for overdiagnostik kan ikke beregnes, men skønnes begrænset, idet biomarkører i denne sammenhæng anvendes til at differentiere mellem forskellige demenssygdomme hos personer med demens.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af CSV-baserede biomarkører for Alzheimers sygdom ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme er moderat. Tre af fire inkluderede studier har uklar risiko for bias relateret til inklusion af deltagere. Et af 4 studier har uklar risiko for bias relateret til gennemførelse af indekstesten. Ingen af 4 studier har risiko for bias relateret til brug af referencestandard eller deltagerflow.

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med ^{18}F -mærkede ligander ved skelnen mellem personer med og uden histopatologisk verificeret Alzheimerpatologi i hjernen er moderat. Dog er der i alle tre inkluderede studier for inklusionsbias og for påvirkning af indekstest på referencestandard.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Flertallet af patienter, der tilbydes undersøgelse af biomarkører for Alzheimers sygdom, har selv henvendt sig med bekymring over kognitive symptomer og er generelt motiverede for at blive undersøgt. Dog kan en undergruppe af patienter med mangelfuld sygdomsindsigt være uforstående overfor relevansen af undersøgelsen. Nogle patienter ønsker ikke at medvirke til lumbalpunktur, da det kan være forbundet med forbigående smerte. Nogle patienter kan ikke medvirke til amyloidscanning, fordi de fx har klaustrofobi eller har svært ved at ligge stille i scanneren.

Rationale

CSV-baserede biomarkører for Alzheimers sygdom kan bidrage til henholdsvis at identificere og udelukke Alzheimers sygdom som årsag til demens. Biomarkørerne kan i nogen grad bidrage til at skelne mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme som Lewy body demens og frontotemporal demens.

Amyloidscanning kan anvendes på samme måde som CSV-baserede markører og kan bidrage til at identificere eller udelukke Alzheimerpatologi i tilfælde, hvor CSV-markører ikke giver entydigt svar. Den diagnostiske træfsikkerhed af amyloidscanning er høj ved anvendelse af histopatologisk verificeret Alzheimerpatologi i hjernen som referencestandard.

Den metodemæssige kvalitet af de studier, der har undersøgt den diagnostiske skelneevne af biomarkører ved udredning af Alzheimers sygdom, er gennemgående moderat til lav. Selvom den diagnostiske træfsikkerhed varierer noget på tværs af de foreliggende biomarkører, skønnes konsekvenserne af en eventuel fejklassifikation i de fleste tilfælde ikke at være meget alvorlige, idet udredning for demens typisk involverer flere forskellige undersøgelsesmetoder. Det er arbejdsgruppens vurdering, at fordelene ved at anvende biomarkører for Alzheimers sygdom i forbindelse med udredning af demens opvejer eventuelle ulemper, hvorfor arbejdsgruppens har formuleret en svag anbefaling for anvendelse af biomarkører for Alzheimers sygdom.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Personer med demens, der mistænkes for Alzheimers sygdom, men hvor basal demensudredning ikke er tilstrækkelig til at stille diagnosen

Intervention: • Niveau af amyloid- β 1-42, total tau, fosfor-tau i cerebrospinalvæsken (CSV), CSV total tau/amyloid- β ratio, CSV fosfor-tau/amyloid- β ratio • PET-scanning med amyloidbindende sporstof (fx ^{11}C -PiB-PET)

Sammenligning: • Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/

eller geriatri. • Diagnose stillet ved post-mortem autopsi.

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål kan opdeles i studier vedrørende CSV-baserede biomarkører for beta-amyloid, T-tau og p-tau og studier vedrørende amyloidscanning.

Studierne vedrørende amyloidscanning er fundet via tre systematiske oversigtsartikler (Frisoni, Bocchetta et al. 2013, Yeo, Waddell et al. 2015, Morris, Chalkidou et al. 2016) samt en oversigtsartikel udarbejdet af the Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers (Chiotis, Saint-Aubert et al. 2017), der til sammen er baseret på 33 studier. Studierne vedrørende CSV-baserede biomarkører er fundet via fem systematiske oversigtsartikler (Ferreira, Perestelo-Perez et al. 2014, Rosa, Perucchi et al. 2014, Mo, Lim et al. 2015, Mishima, Nihashi et al. 2016, Rivero-Santana, Ferreira et al. 2017) baseret på i alt 98 studier.

Gennemgang af evidens for CSV-biomarkører

De 98 inkluderede studier belyser den diagnostiske træfsikkerhed af CSV-baserede biomarkører til at skelne mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens, mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme end Alzheimers sygdom (non-AD dementia) generelt, mellem Alzheimers sygdom og Lewy body demens og mellem Alzheimers sygdom og frontotemporal demens.

Den systematiske oversigtsartikel af Rivero-Santana et al. (Rivero-Santana, Ferreira et al. 2017) er baseret på 30 studier med til sammen flere end 4.800 deltagere vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af niveauet af henholdsvis A β 1-42, T-tau, p-tau, A β 1-42/T-tau ratioen og A β 1-42/p-tau ratioen ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og frontotemporal demens (frontotemporal lobar degeneration).

Den systematiske oversigtsartikel af Mishima et al. (Mishima, Nihashi et al. 2016) er baseret på 45 studier vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af forskellige billeddiagnostiske metoder samt CSV-baserede biomarkører ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og Lewy body demens. Femten af de 45 studier med til sammen mere end 630 deltagere drejer sig om den diagnostiske træfsikkerhed af A β 1-42, T-tau og p-tau ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og Lewy body demens.

Den systematiske oversigtsartikel af Mo et al. (Mo, Lim et al. 2015) er baseret på 17 studier vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af A β 1-42 ved skelnen henholdsvis mellem patienter med Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens (11 studier), mellem patienter med Alzheimers sygdom og patienter med andre demenssygdomme (10 studier) og mellem personer med amnestisk MCI og personer med ikke-amnestisk MCI (5 studier). Studierne vedrørende skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens inkluderer til sammen 3.241 deltagere, mens studierne vedrørende skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme inkluderer til sammen 1.587 deltagere.

Den systematiske oversigtsartikel af Ferreira et al. (Ferreira, Perestelo-Perez et al. 2014) inkluderer dels et såkaldt meta-review, der sammenfatter resultaterne fra 7 systematiske reviews fra perioden 2003 til 2011, og dels et systematisk review og metaanalyse af primærstudier publiceret efter maj 2011, hvor et sæt reviderede forskningskriterier for Alzheimers sygdom blev lanceret (Jack, Albert et al. 2011, McKhann, Knopman et al. 2011). Blandt de inkluderede primærstudier er 18 studier, der drejer sig om den diagnostiske træfsikkerhed af A β 1-42, T-tau, p-tau og kombinationer heraf ved skelnen henholdsvis mellem henholdsvis patienter med Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens og mellem patienter med Alzheimers sygdom og patienter med andre demenssygdomme.

Den systematiske oversigtsartikel af Rosa et al. (Rosa, Perucchi et al. 2014) er baseret på 41 studier med i alt 5.086 deltagere vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af A β 1-42 ved skelnen henholdsvis mellem patienter med Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens.

På grund af indbyrdes overlap af de studier, der indgår i de fem systematiske reviews, ender det samlede antal studier på 98.

Ved anvendelse af A β 1-42 som biomarkør ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme ses en sensitivitet på 0,85 og en specificitet på 0,61 på tværs af studierne (Tabel 21).

Ved anvendelse af total tau som biomarkør ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme ses en sensitivitet på 0,75 og en specificitet på 0,71 på tværs af studierne (Tabel 22).

Ved anvendelse af fosfor-tau som biomarkør ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme ses en sensitivitet på 0,80 og en specificitet på 0,78 på tværs af studierne (Tabel 23).

Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i de systematiske oversigtsartikler af Rivero-Santana et al. (Rivero-Santana, Ferreira et al. 2017), Mishima et al. (Mishima, Nihashi et al. 2016) og Rosa et al. (Rosa, Perucchi et al. 2014) er vurderet af forfatterne til de respektive reviews ved hjælp af QUADAS-2. Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Mo et al. (Mo, Lim et al. 2015) er vurderet af forfatterne til reviewet ved hjælp af the UK Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN) kriterier. Den metodemæssige kvalitet af de nyere primærstudier, der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Ferreira et al. (Ferreira, Perestelo-Perez et al. 2014) er vurderet af arbejdsgruppen bag herværende kliniske retningslinje.

Tabel 21. Diagnostisk træfsikkerhed af CSV A β ₁₋₄₂ ved skellen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme

Sammenligning: Alzheimer kontra andre demenssygdomme (non-AD dementia)
Indextest: CSV A β ₁₋₄₂
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet : 0,85
Specificitet : 0,61
Reference: (Ferreira, Perestelo-Perez et al. 2014)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 72% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	612	896	HØJ
Falsk negative	108	(4)	
Sandt negative	171	896	MODERAT ^a
Falsk positive	109	(4)	

CI: Konfidensinterval; a. Sensitivitet range 0,82-0,95 (SD 0.05); Specificitet range 0.22 til 0.80 (SD 0.24)

*Andel af personer med Alzheimers sygdom (inklusive mixed demens) blandt personer med demens, der får foretaget lumbalpunktur på hukommelsesklinikker, er baseret på et internationalt konsensusestimat (Prince, Knapp et al. 2014).

Tabel 22. Diagnostisk træfsikkerhed af CSV total tau (T-tau) ved skellen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme

Sammenligning: Alzheimer kontra andre demenssygdomme (non-AD dementia)
Indextest: CSV T-tau
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet : 0,75
Specificitet : 0,71
Reference: (Ferreira, Perestelo-Perez et al. 2014)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 72% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	540	857	MODERAT ^a
Falsk negative	180	(3)	
Sandt negative	199		
Falsk positive	81		

CI: Konfidensinterval; a. Betydelig variation i resultaterne.

*Andel af personer med Alzheimers sygdom (inklusive mixed demens) blandt personer med demens, der får foretaget lumbalpunktur på

hukommelsesklinikker, er baseret på et internationalt konsensusestimater (Prince, Knapp et al. 2014).

Tabel 23. Diagnostisk træfsikkerhed af CSV hyperfosforileret tau (p-tau) ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme

Sammenligning: Alzheimer kontra andre demenssygdomme (non-AD dementia)
Indextest: CSV p-tau
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,80
Specifisitet: 0,78
Reference: (Ferreira, Perestelo-Perez et al. 2014)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 72% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	576	857	MODERAT ^a
Falsk negative	144	(3)	
Sandt negative	218		
Falsk positive	62		

CI: Konfidensinterval; a. Betydelig variation i resultaterne.

*Andel af personer med Alzheimers sygdom (inklusive mixed demens) blandt personer med demens, der får foretaget lumbalpunktur på hukommelsesklinikker, er baseret på et internationalt konsensusestimater (Prince, Knapp et al. 2014).

Bilag til den kliniske retningslinje vedrørende CSV-baserede biomarkører i forbindelse med skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre sygdomme på Sundhedsstyrelsens hjemmeside:

- Diagnostisk træfsikkerhed af CSV A β 1-42 ved skelnen mellem ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens
- Diagnostisk træfsikkerhed af total tau (T-tau) og hyperfosforileret tau (p-tau) ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens
- Diagnostisk træfsikkerhed af CSV A β 1-42 ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme – studier fra 2004-2013
- Diagnostisk træfsikkerhed af CSV-baserede biomarkører ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og Lewy body demens
- Diagnostisk træfsikkerhed af CSV-baserede biomarkører ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og frontotemporal demens

Gennemgang af evidens for amyloidscanning

De 33 inkluderede studier belyser den diagnostiske træfsikkerhed af amyloidscanning ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens.

Den systematiske oversigtsartikel af Morris et al. (Morris, Chalkidou et al. 2016) er baseret på 9 studier med i alt 662 deltagere vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af amyloidscanning med 18F-mærkede ligander ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens. Oversigtsartiklen indeholder metaanalyse af 7 studier, der anvender kvalitativ visuel vurdering af scanningsresultatet, samt metaanalyse af 5 studier, der anvender kvantitativ vurdering af scanningsresultatet baseret på SUVR.

Den systematiske oversigtsartikel af Yeo et al. (Yeo, Waddell et al. 2015) er baseret på 19 studier med i alt 1.321 deltagere vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af amyloidscanning med 18F-mærkede ligander ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens. Oversigtsartiklen indeholder metaanalyse af 7 studier, der anvender florbetapir, og 4 studier, der anvender florbetaben. Endvidere rapporteres resultater fra 3 studier med anvendelse af flutemetamol.

Den systematiske oversigtsartikel af Frisoni et al. (Frisoni, Bocchetta et al. 2013) er baseret på 130 studier, hvoraf 19 studier belyser den diagnostiske skelneevne af forskellige typer amyloidscanning ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og

kontrolpersoner uden demens. Oversigtsartiklen indeholder metaanalyse af 9 studier, der kombinerer anvendelsen af ^{18}F -mærkede ligander og kvantitativ vurdering (SUVR), metaanalyse af 6 studier, der kombinerer anvendelsen af ^{11}C -PiB-PET og kvantitativ vurdering (SUVR), samt metaanalyse af 3 studier, der kombinerer ^{11}C -PiB-PET med vurdering baseret på DVR. Endvidere rapporteres resultater fra et enkelt studie, der kombinerer ^{11}C -PiB-PET med en visuel vurdering.

Fra oversigtsartiklen udarbejdet af the Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers (Chiotis, Saint-Aubert et al. 2017) har vi inkluderet yderligere fire nyere studier (Clark, Pontecorvo et al. 2012, Rinne, Wong et al. 2012, Thurfjell, Lilja et al. 2014, Sabri, Sabbagh et al. 2015) baseret på post mortem histopatologi.

Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Morris et al. (Morris, Chalkidou et al. 2016) er vurderet af forfatterne ved hjælp af QUADAS. Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Yeo et al. (Yeo, Waddell et al. 2015) er vurderet af forfatterne ved hjælp af the standards for reporting of diagnostic accuracy (STARD) metodik (Bossuyt, Reitsma et al. 2003). Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Frisoni et al. (Frisoni, Bocchetta et al. 2013) og oversigtsartiklen fra the Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers (Chiotis, Saint-Aubert et al. 2017), er vurderet af arbejdsgruppen bag herværende kliniske retningslinje ved hjælp af QUADAS-2.

Via oversigtsartiklen udarbejdet af the Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers (Chiotis, Saint-Aubert et al. 2017) er der identificeret fire nyere studier (hvoraf det ene studie også indgår i de tre systematiske oversigtsartikler) vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med anvendelse af ^{18}F -mærkede ligander til identifikation af histopatologisk verificeret Alzheimerpatologi i hjernen baseret på enten post mortem autopsi eller in vivo hjernebiopsi (Clark, Pontecorvo et al. 2012, Rinne, Wong et al. 2012, Thurfjell, Lilja et al. 2014, Sabri, Sabbagh et al. 2015). I disse fire studier ligger sensitivitet for identifikation af neuritiske beta-amyloide plaques i hjernen i intervallet 0,91 til 0,98 mens specificiteten ligger i intervallet 0,89 til 1,00 (Tabel 24 og 25). Sammenfattende er den diagnostiske træfsikkerhed høj ved anvendelse af histopatologisk verificeret Alzheimerpatologi som referencestandard.

Tabel 24. Diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med ^{18}F -mærkede ligander ved skelen mellem personer med og uden histopatologisk verificeret Alzheimerpatologi i hjernen

Sammenligning: Personer med neuritiske beta-amyloide plaques i hjernen kontra kontrolpersoner uden plaques
Indextest: ^{18}F -flutemetamol
Referencestandard: Post-mortem autopsi eller in vivo hjernebiopsi
Sensitivitet: 0,91 til 0,93
Specificitet: 0,88 til 1,00
Reference: (Rinne, Wong et al. 2012, Thurfjell, Lilja et al. 2014)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter	Antal deltagere (studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 50% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	455 til 465	224	MODERAT ^a
Falsk negative	35 til 45	(2)	
Sandt negative	440 til 500		
Falsk positive	0 til 60		

a. Uklar risiko for inklusionsbias og for påvirkning af indextest på referencestandard

Andel af personer med Alzheimers sygdom (inklusive mixed demens) blandt personer, der får foretaget amyloidscanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et estimat. (prævalensrate for demens i hukommelsesklinikker: 0,70)(andel af patienter med Alzheimers sygdom eller mixed dementia: 0,72) = 0,50 (Løngaard and Hare-Brund 2017)(Prince, Knapp et al. 2014)

Tabel 25. Diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med ^{18}F -mærkede ligander ved skelen mellem personer med og uden histopatologisk verificeret Alzheimerpatologi i hjernen

Sammenligning: Personer med neuritiske beta-amyloide plaques i hjernen kontra kontrolpersoner uden plaques
Indextest: ^{18}F -florbetaben
Referencestandard: Post-mortem autopsi
Sensitivitet: 0,98 (95% CI: 0,94 til 1,00)
Specificitet: 0,89 (95% CI: 0,77 til 1,00)
Reference: (Sabri, Sabbagh et al. 2015)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 50% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	490 (470 til 500)	74	
Falsk negative	10 (0 til 30)	(1)	LAV ^{a,b}
Sandt negative	445 (385 til 500)		
Falsk positive	55 (0 til 115)		

CI: Konfidensinterval; a. Uklar risiko for inklusionsbias og for påvirkning af indextest på referencestandard; b. Kun et studie med 74 patienter.

Andel af personer med Alzheimers sygdom (inklusive mixed demens) blandt personer, der får foretaget amyloidscanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et estimat. (prævalensrate for demens i hukommelsesklinikker: 0,70)(andel af patienter med Alzheimers sygdom eller mixed dementia: 0,72) = 0,50 (Løngaard and Hare-Brund 2017)(Prince, Knapp et al. 2014)

Bilag til den kliniske retningslinje vedrørende amyloidscanning i forbindelse med skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre sygdomme på Sundhedsstyrelsens hjemmeside:

- Diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med ^{11}C -PiB-PET ved skelnen mellem patienter med Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens
- Diagnostisk træfsikkerhed amyloidscanning med ^{18}F -mærkede ligander ved skelnen mellem patienter med Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens - referencestandard: klinisk diagnose
- Diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med ^{18}F -mærkede ligander ved skelnen mellem personer med og uden histopatologisk verificeret Alzheimerpatologi i hjernen - ^{18}F -florbetapir

8 - Bør man anvende funktionel scanning (18F-FDG PET) med henblik på at skelne mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme?

En specifik (ætiologisk) demensdiagnose er væsentlig med henblik på at kunne tilbyde patienten relevant lægemiddelbehandling og rådgivning. Behandling med kolinesterasehæmmere og memantin tilbydes patienter med Alzheimers sygdom, Lewy body demens og demens ved Parkinsons sygdom, men ikke til patienter med vaskulær demens eller frontotemporal demens.

I internationale forskningsorienterede diagnosekriterier for Alzheimers sygdom (McKhann, Knopman et al. 2011, Dubois, Feldman et al. 2014) indgår biomarkører for neuronal degeneration eller ødelæggelse i form af bl.a. reduceret regional glukosemetabolisme i temporoparietal cortex målt ved hjælp af 18F-fluorodeoxyglukose (FDG) PET. I diagnosekriterier for Lewy body demens indgår endvidere generelt reduceret cerebral glukosemetabolisme med udtalt hypometabolisme occipitalt – eventuelt ledsaget af relativ bevarelse af metabolismen i den bagerste del af gyrus cingulum (cingulate island sign) (McKeith, Boeve et al. 2017).

The European Academy of Neurology (EAN) og the European Association of Nuclear Medicine (EANM) har udarbejdet fælles anbefalinger for anvendelsen af 18F-FDG PET ved neurodegenerativ kognitiv svækkelse og demens baseret på Delphi konsensusmetoden (Nobili, Arbizu et al. 2018).

Stærk Anbefaling

Tilbyd, ved fortsat tvivl om, hvorvidt der foreligger demens, efter at basal udredning med bl.a. strukturel scanning af hjernen er gennemført, funktionel scanning (¹⁸F-FDG PET).

Tilbyd endvidere, ved fortsat tvivl om den ætiologiske demensdiagnose, efter at basal udredning med bl.a. strukturel scanning af hjernen er gennemført, funktionel scanning (¹⁸F-FDG PET) med henblik på afklaring af, om Alzheimers sygdom kan være årsag til demenstilstanden.

Praktiske Oplysninger

Der er forskellige metoder til vurdering af resultatet af scanningen i form af bl.a.:

- visuel, kvalitativ vurdering
- computer-assisteret visuel vurdering (3D-SSP)
- computer-assisteret visuel vurdering med brug af single-case statistisk parametrisering (sc-SPM).
- t-sum/hypometabolisk konvergensindex (HCI)

Der er moderat til stærk evidens for, at den diagnostiske nøjagtighed øges med anvendelse af statistiske metoder (fx 3D-SSP eller SPM) til beslutningsstøtte sammenlignet med visuel, kvalitativ vurdering (Nobili, Festari et al. 2017).

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

¹⁸F-FDG PET er en nuklearmedicinsk undersøgelsesmetode baseret på radioaktive sporstoffer, der udsender positroner. Stråledosis er så lav og kortvarig, at den ikke indebærer nogen kendt sundhedsrisiko. Risikoen for komplikationer er omtrent den samme som ved en blodprøve.

Konsekvensen af et falsk positivt resultat (en fejlagtig Alzheimerdiagnose) vil typisk være, at patienten får tilbudt overflødig lægemiddelbehandling med kolinesterasehæmmere eller memantin. Disse lægemidler anvendes imidlertid også ved Lewy body demens og demens ved Parkinsons sygdom. Konsekvensen af et falsk negativt resultat vil typisk være, at patienten går glip af relevant lægemiddelbehandling.

Risiko for overdiagnostik kan ikke beregnes, men skønnes begrænset, idet ¹⁸F-FDG PET i denne sammenhæng anvendes til at differentiere mellem forskellige demenssygdomme hos personer med demens.

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af ^{18}F -FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens er ifølge en vurdering foretaget af Bohnen et al. (Bohnen, Djang et al. 2012) moderat. På en skala for metodemæssig kvalitet fra 1 til 8 er gennemsnitsværdien for de inkluderede studier 4,6.

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af ^{18}F -FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og Lewy body demens er ifølge en vurdering foretaget af Mishima et al. (Mishima, Nihashi et al. 2016) lav. Otte ud af 9 inkluderede studier har høj risiko for bias relateret til selektion af deltagere og gennemførelse af indekstesten.

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af ^{18}F -FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og frontotemporal demens er ifølge en vurdering foretaget af Boccardi et al. (Boccardi, Altomare et al. 2017) lav, hovedsageligt på grund af fravær af en objektiv guld- eller referencestandard, idet der i stedet anvendes klinisk diagnose ved baseline.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Flertallet af patienter, der tilbydes undersøgelse med FDG-PET, har selv henvendt sig med bekymring over kognitive symptomer og er generelt motiverede for at blive undersøgt. Dog kan en undergruppe af patienter med mangelfuld sygdomsindsigt være uforstående overfor relevansen af undersøgelsen. Nogle patienter kan ikke medvirke til FDG-PET, fordi de fx har klaustrofobi eller har svært ved at ligge stille i scanneren.

Rationale

^{18}F -FDG PET-scanning kan dels bidrage til at sandsynliggøre tilstedeværelsen af neuronal degeneration og dels bidrage til at afklare, om den bagvedliggende årsag kunne skyldes Alzheimers sygdom eller andre demenssygdomme såsom frontotemporal demens, Lewy body demens eller vaskulær demens. Den metodemæssige kvalitet af de studier, der har undersøgt den diagnostiske skelnevne af ^{18}F -FDG PET ved udredning af demens, er gennemgående moderat. Den diagnostiske træfsikkerhed af ^{18}F -FDG PET ved udredning af demens er gennemgående høj og antallet af falsk positive og falsk negative tilfælde er begrænset. Det er arbejdsgruppens vurdering, at fordelene ved at anvende scanningsmetoden i forbindelse med udredning af demens opvejer eventuelle ulemper, hvorfor arbejdsgruppen har formuleret en stærk anbefaling om anvendelse af ^{18}F -FDG PET.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer, der ved basal demensudredning har fået konstateret demens, uden at en specifik (ætiologisk) diagnose kan stilles. Der kan fx være tale om personer, hvor de basale undersøgelsesmetoder (strukturel scanning, blodprøver) har givet et uklart resultat, eller om personer hvor neuropsykologisk undersøgelse har ringe validitet (fx ikke-dansktalende personer)
- Intervention:** Positron Emission Tomografi med anvendelse af glukoseanaloge fluorodeoxyglucose F18 som sporstof (^{18}F -FDG PET)
- Sammenligning:** • Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri. • Diagnose stillet ved post-mortem autopsi

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af 48 studier fundet via seks oversigtsartikler (Bohnen, Djang et al. 2012, Frisoni, Bocchetta et al. 2013, Cure, Abrams et al. 2014, Davison and O'Brien 2014, Perani, Schillaci et al. 2014, Mishima, Nihashi et al. 2016) samt en rapport med anbefalinger fra to europæiske faglige selskaber (EAN-EANM) (Nobili, Arbizu et al. 2018).

Gennemgang af evidensen

De 48 inkluderede studier belyser den diagnostiske træfsikkerhed af ^{18}F -FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens, Alzheimers sygdom og Lewy body demens, Alzheimers sygdom og frontotemporal demens, Alzheimers sygdom og vaskulær demens, samt mellem Alzheimers sygdom med typisk og atypisk præsentation og forløb.

Den systematiske oversigtsartikel af Mishima et al.(Mishima, Nihashi et al. 2016) er baseret på 45 studier, hvoraf 9 studier med til sammen 563 deltagere drejer sig om den diagnostiske træfsikkerhed af FDG-PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og Lewy body demens.

Den systematiske oversigtsartikel af Cure et al.(Cure, Abrams et al. 2014) er baseret på 20 studier, hvoraf fem drejer sig om den diagnostiske træfsikkerhed af 18F-FDG-PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre tilstande.

Den systematiske oversigtsartikel af Perani et al.(Perani, Schillaci et al. 2014) er baseret på 26 studier, hvoraf fire drejer sig om differentialdiagnostisk træfsikkerhed af 18F-FDG PET (Alzheimer kontra andre tilstande) og yderligere 10 studier drejer sig om den diagnostiske træfsikkerhed af 18F-FDG PET ved skelnen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom, og patienter med MCI, der ikke progredierer

Den systematiske oversigtsartikel af Davison og O'Brien(Davison and O'Brien 2014) er primært baseret på 9 studier, der direkte sammenligner den diagnostiske træfsikkerhed af 18F-FDG PET og SPECT i forhold til neurodegenerative demenssygdomme. Endvidere rapporteres resultater fra yderligere 11 studier, der fokuserer på differentialdiagnostisk træfsikkerhed af 18F-FDG PET (Alzheimer kontra andre tilstande) og to studier, der drejer sig om diagnostisk træfsikkerhed af 18F-FDG PET ved skelnen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom, og patienter med MCI, der ikke progredierer.

Den systematiske oversigtsartikel af Frisoni et al.(Frisoni, Bocchetta et al. 2013) er baseret på 130 studier, hvoraf 21 studier belyser den diagnostiske træfsikkerhed af 18F-FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens. Oversigtsartiklen indeholder endvidere separate metaanalyser af den diagnostiske træfsikkerhed ved anvendelse af henholdsvis visuel, kvalitativ vurdering og forskellige statistiske computer-assisterede metoder til vurdering af resultatet af scanningen.

Oversigtsartiklen af Bohnen et al.(Bohnen, Djang et al. 2012) er baseret på 11 studier af diagnostiske træfsikkerhed af 18F-FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre tilstande.

Anbefalingen fra EAN-EANM(Nobili, Arbizu et al. 2018) er baseret på ca. 100 studier, hvoraf fire studier belyser den diagnostiske træfsikkerhed af 18F-FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom med typisk og atypisk præsentation og forløb, fem belyser den diagnostiske træfsikkerhed af 18F-FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og frontotemporal demens og fem belyser den diagnostiske træfsikkerhed af 18F-FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og vaskulær demens.

På grund af indbyrdes overlap af de studier, der indgår i de oversigtsartikler og anbefalinger, ender det samlede antal studier på 48.

Ved anvendelse af ¹⁸F-FDG PET ved skelnen mellem skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens ses både høj sensitivitet (0,96) og høj specificitet (0,90) på tværs af studierne (Tabel 26).

Ved anvendelse af ¹⁸F-FDG PET ved skelnen mellem skelnen mellem Alzheimers sygdom og Lewy body demens ses en sensitivitet på 0,88 (95% CI 0,69 til 0,96) og en specificitet på 0,76 (95% CI 0,64 til 0,86) på tværs af studierne (Tabel 27).

Ved anvendelse af ¹⁸F-FDG PET ved skelnen mellem skelnen mellem Alzheimers sygdom og frontotemporal demens ses en sensitivitet i intervallet 0,80 til 0,99 og en specificitet i intervallet 0,63 til 0,98 på tværs af studierne (Tabel 28).

Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i de systematiske oversigtsartikler af Mishima et al.(Mishima, Nihashi et al. 2016) og Cure et al.(Cure, Abrams et al. 2014) er vurderet af forfatterne til de respektive reviews ved hjælp af QUADAS-2.

Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Perani et al.(Perani, Schillaci et al. 2014) er vurderet af forfatterne ved hjælp af GRADE-systemet(Brozek, Akl et al. 2009).

Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Bohnen et al.(Bohnen, Djang et al. 2012) er vurderet af forfatterne ved hjælp af en kvalitets-rating scale beskrevet af Patwardhan et al.(Patwardhan, McCrory et al. 2004).

Den metodemæssige kvalitet af de primærstudier, der indgår i oversigtsartiklerne af Davison og O'Brien(Davison and O'Brien 2014) samt af Frisoni et al.(Frisoni, Bocchetta et al. 2013) er vurderet af arbejdsgruppen bag herværende kliniske retningslinje.

Den metodemæssige kvalitet af de primærstudier, der indgår i EAN-EANM anbefalingen (Nobili, Arbizu et al. 2018) er vurderet i to systematiske reviews (Altomare, Festari et al. 2017, Boccardi, Altomare et al. 2017) ved hjælp af QUADAS-2.

Tabel 26. Diagnostisk træfsikkerhed af ^{18}F -FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens

Sammenligning: Alzheimer kontra kontrolpersoner uden demens; studier fra 2007 til 2008
Indextest: ^{18}F -FDG PET
Referencestandard: Klinisk diagnose eller post-mortem autopsi
Sensitivitet: 0,96
Specificitet: 0,90
Reference: (Bohnen, Djang et al. 2012)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter		Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 60% Typisk set i hukommelsesklinikker*			
Sandt positive	576		562	HØJ
Falsk negative	24		(5)	
Sandt negative	360		562	MODERAT ^a
Falsk positive	40		(5)	

a. Betydelig variation i resultaterne

*Andel af personer med Alzheimers sygdom (inklusive mixed demens) blandt personer, der får foretaget ^{18}F -FDG-PET scanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn.

Studierne frem til midten af 1990'erne er formentlig udført uden adgang til statistiske metoder (fx 3D-SSP) til beslutningsstøtte, hvilket kan forklare, at metaanalysen baseret på både ældre og nyere studier (Frisoni, Bocchetta et al. 2013) finder relativt ringere diagnostisk træfsikkerhed end metaanalysen, der alene er baseret på nyere studier (Bohnen, Djang et al. 2012).

Der foreligger en række studier, der har undersøgt den diagnostiske anvendelighed af ^{18}F -FDG PET i forbindelse med identifikation af Alzheimers sygdom med atypisk præsentation eller atypisk forløb primært i form af den logopeniske variant af primær progressiv afasi og posterior cortical atrofi (PCA) (Laforce, Buteau et al. 2010, Madhavan, Whitwell et al. 2013, Laforce, Tosun et al. 2014, Spehl, Hellwig et al. 2015, Altomare, Festari et al. 2017). Resultaterne understøtter, at ^{18}F -FDG PET kan bidrage til at differentiere mellem bl.a. logopenisk afasi og typisk Alzheimers sygdom og mellem PCA og henholdsvis Lewy body demens samt Lewy body demens og typisk Alzheimers sygdom under et. Den metodemæssige kvalitet af de fem studier er vurderet som høj, hvorimod overførbareheden er vurderet som problematisk, idet pågældende studier ikke rutinemæssigt har anvendt semikvantitative metoder til vurdering af scanningsresultatet (Altomare, Festari et al. 2017).

Tabel 27. Diagnostisk træfsikkerhed af ^{18}F -FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og Lewy body demens

Sammenligning: Alzheimer kontra Lewy body demens
Indextest: ^{18}F -FDG PET
Referencestandard: Klinisk diagnose eller post-mortem autopsi
Sensitivitet: 0,88 (95% CI: 0,69 til 0,96)
Specificitet: 0,76 (95% CI: 0,64 til 0,86)
Reference: (Mishima, Nishashi et al. 2016)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 50% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	440 (345 til 480)	9 (563)	LAV ^{a,b}
Falsk negative	60 (20 til 155)		
Sandt negative	380 (320 til 430)		LAV ^{a,b}
Falsk positive	120 (70 til 180)		

CI: Konfidensinterval; a. Risiko for bias mht. udvælgelse af patienter og indtesten; b. Betydelig variation i resultaterne

*Andel af personer med Alzheimers sygdom (inklusive mixed demens) blandt personer, der får foretaget ¹⁸F-FDG-PET scanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn. Populationen omfatter ikke andre demenssygdomme, der også ses på hukommelsesklinikker.

Som nævnt indgår reduceret cerebral glukosemetabolisme med udtalt hypometabolisme occipitalt, eventuelt ledsaget af relativ bevarelse af metabolismen i den posteriore del af gyrus cinguli (cingulate island sign), som støttende biomarkør i diagnosekriterier for Lewy body demens (McKeith, Boeve et al. 2017). Ifølge studier, der sammenligner Alzheimers sygdom og Lewy body demens, er det vanskeligt at skelne mellem profiler af cerebral hypometabolisme i de to sygdomme - bortset fra at occipital hypometabolisme ofte er relativt mere udtalt ved Lewy body demens og at the cingulate island sign er atypisk for Alzheimers sygdom (Altomare, Festari et al. 2017). Et scanningsresultat uden occipital hypometabolisme udelukker imidlertid ikke Lewy body demens.

Tabel 28. Diagnostisk træfsikkerhed af ¹⁸F-FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og frontotemporal demens

Sammenligning: Alzheimer kontra frontotemporal demens
Indextest: ¹⁸F-FDG PET
Referencestandard: Klinisk diagnose eller post-mortem autopsi
Sensitivitet range: 0,80 til 0,99
Specificitet range: 0,63 til 0,98
Reference: (Boccardi, Altomare et al. 2017)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 50% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	400 til 495	536 (5)	MODERAT ^a
Falsk negative	5 til 100		
Sandt negative	315 til 490	536 (5)	MEGET LAV ^{a,b}
Falsk positive	10 til 185		

a. Risiko for bias mht. reference standarden; b. Betydelig variation i resultaterne.

*Andel af personer med Alzheimers sygdom (inklusive mixed demens) blandt personer, der får foretaget ¹⁸F-FDG-PET scanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn. Populationen omfatter ikke andre demenssygdomme, der også ses på hukommelsesklinikker.

En sammenligning af sædvanlig kvalitativ vurdering af FDG-resultatet med semikvantitativ vurdering baseret på statistisk parametrisering (SPM) indikerer, at semikvantitativ vurdering har relativt højere diagnostisk præcision (Perani, Della Rosa et al. 2014). I de fleste tilfælde er mønsteret af cerebral hypometabolisme forskelligt hos patienter med frontotemporal demens og patienter med Alzheimers sygdom, idet frontotemporal demens typisk er karakteriseret ved hypometabolisme bl.a. præfrontalt, omkring insula og i anteriore gyrus cinguli, mens der ved Alzheimers sygdom bl.a. ses hypometabolisme bilateralt temporoparietalt samt i posteriore gyrus cinguli og præcuneus. Men frontoparietal hypometabolisme kan ses ved begge sygdomme – især et stykke inde i sygdomsforløbet. Et studie, der sammenligner patienter med Lewy body demens og frontotemporal demens finder, at ¹⁸F-FDG PET differentierer de to grupper med en sensitivitet på 0,71 (95% CI 0,50-0,86) og en specificitet på 0,65 (95% CI 0,55-75) (Mosconi, Tsui et al. 2008).

En række ældre studier, der sammenligner patienter med Alzheimers sygdom og vaskulær demens, finder blandede og til dels modstridende resultater, hvilket bl.a. hænger sammen med, at der er betydelig variation i type og fordeling af vaskulære forandringer ved vaskulær demens (Duara, Barker et al. 1989, Mielke, Pietrzyk et al. 1994, Szelies, Mielke et al. 1994, Kerrouche, Herholz et al. 2006).

Bilag til den kliniske retningslinje vedrørende ^{18}F -FDG PET i forbindelse med skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre sygdomme på Sundhedsstyrelsens hjemmeside:

- Diagnostisk træfsikkerhed af ^{18}F -FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens - studier baseret på 3D-SSP

9 - Bør man anvende dopamintransporter-scanning (DAT-SPECT) ved tvivl om, hvorvidt en patient har en demenssygdom indenfor Parkinsonspektret?

En specifik (ætiologisk) demensdiagnose er væsentlig med henblik på at kunne tilbyde patienten relevant lægemiddelbehandling og rådgivning. Patienter med demenssygdomme indenfor Parkinsonspektret er særligt følsomme over for antipsykotisk medicin, der hæmmer det dopaminerge system, og kan udvikle alvorlige bivirkninger. Behandling med kolinesterasehæmmere og memantin tilbydes patienter med Alzheimers sygdom, Lewy body demens og demens ved Parkinsons sygdom, men ikke patienter med vaskulær demens eller frontotemporal demens.

Lewy body demens er notorisk vanskelig at diagnosticere klinisk. For eksempel finder et studie baseret på registerdata (N = 2,861) fra the National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) med neuropatologi som guldstandard en sensitivitet for klinisk Lewy body demens-diagnose på kun 0,32, hvorimod specificiteten på 0,95 er høj (Nelson, Jicha et al. 2010).

Den dopaminerge aktivitet i hjernen kan måles ved hjælp af Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) med anvendelse af jod-123 (123I) som radioaktivt sporstof, der binder sig til et membranprotein i dopaminerge nerveterminaler (dopamintransporter; DAT). Lav sporstofoptagelse i basalganglierne påvist ved DAT-SPECT udgør en indikativ biomarkør for Lewy body demens (McKeith, Boeve et al. 2017), hvorimod et normalt DAT-SPECT scanningsresultat udelukker diagnosen Parkinsons sygdom (Postuma, Berg et al. 2015). DAT-SPECT kan ikke i sig selv anvendes til at differentiere mellem undertyper af sygdomme indenfor Parkinsonspektret i form af bl.a. Parkinsons sygdom, Lewy body demens og atypiske Parkinsons sygdomme: progressiv supranukleær parese (PSP), multisystem atrofi (MSA) og corticobasal degeneration (CBD).

Stærk anbefaling

Tilbyd, ved fortsat tvivl om demensdiagnosen, efter at basal udredning med bl.a. strukturel scanning af hjernen er gennemført, DAT-SPECT scanning med henblik på afklaring af, om patienten har Lewy body demens eller anden demenssygdom.

Praktiske Oplysninger

Resultatet af en DAT-SPECT scanning kan analyseres og vurderes enten visuelt (kvalitativt) eller semikvantitativt ved beregning af ratioen af bundet sporstof i striatum (nucleus caudatus og putamen) overfor uspecifik binding af sporstof i fx occipital cortex.

DAT-SPECT scanning er tilgængelig i alle fem regioner i Danmark.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

DAT-SPECT er en nuklearmedicinsk undersøgelsesmetode baseret på radioaktive sporstoffer i meget små doser, der hurtigt forsvinder ud af kroppen og ikke indebærer nogen kendt sundhedsrisiko. Stråledosis for en DAT-skanning er 4 mSv svarende til den stråling, som alle danskere får naturligt på 1½ år. Risikoen for komplikationer er omtrent den samme som ved en blodprøve.

Konsekvensen af et falsk positivt resultat, fx at en patient fejlagtigt får indenfor Parkinsonspektret, skønnes begrænset idet der er mulighed for at revidere diagnosen senere i sygdomsforløbet, hvis symptombilledet peger i retning af anden demenssygdom. Konsekvensen af et falsk negativt resultat kan i visse tilfælde være problematisk – fx hvis en patient med Lewy body demens ikke diagnosticeres korrekt, men i stedet får en psykiatrisk diagnose og eventuelt tilbydes behandling med antipsykotika.

Risiko for overdiagnostik kan ikke beregnes, men skønnes begrænset, idet DAT-SPECT i denne sammenhæng anvendes til at differentiere mellem demenssygdomme indenfor Parkinsonspektret versus anden demenssygdom hos personer med demens.

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af DAT-SPECT 123I-FP-CIT ved skelnen mellem Lewy body demens og non-LBD dementia og mellem Lewy body demens og Alzheimers sygdom er ifølge en vurdering foretaget af Brigo et al. (Brigo, Turri et al. 2015) moderat til høj.

Moderat

Et af 8 inkluderede studier har høj risiko for bias og to studier har uklar risiko for bias relateret til selektion af deltagere. Et af 8 studier har høj risiko for bias og et studie har uklar risiko for bias relateret til gennemførelse af indekstesten. Et af 8 studier har høj risiko for bias og et studie har uklar risiko for bias relateret til brug af referencestandard. Ingen af studierne har høj eller uklar risiko for bias relateret til deltagerflow.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Flertallet af patienter, der tilbydes undersøgelse med DAT-SPECT, har selv henvendt sig med bekymring over kognitive symptomer og er generelt motiverede for at blive undersøgt. Dog kan en undergruppe af patienter med mangelfuld sygdomsindsigt være uforstående overfor relevansen af undersøgelsen. Nogle patienter kan ikke medvirke til DAT-SPECT, fordi de fx har klaustrofobi eller har svært ved at ligge stille i scanneren.

Rationale

DAT-SPECT scanning kan anvendes til at støtte en klinisk mistanke om en demenssygdom indenfor Parkinsonspektret – typisk Lewy body demens - og bidrage til at skelne mellem demenssygdomme indenfor Parkinsonspektret kontra andre demenssygdomme udenfor Parkinsonspektret – typisk Alzheimers sygdom eller frontotemporal demens. Den metodemæssige kvalitet af de studier, der har undersøgt den diagnostiske skelneevne af DAT-SPECT ved udredning af demenssygdomme indenfor Parkinsonspektret, er gennemgående moderat.

Den diagnostiske træfsikkerhed af DAT-SPECT ved udredning af demenssygdomme indenfor Parkinsonspektret er gennemgående moderat til høj og antallet af falsk positive og falsk negative tilfælde er i de fleste undersøgte kliniske scenarier begrænset. Det er arbejdsgruppens vurdering, at fordelene ved at anvende scanningsmetoden i forbindelse med udredning demens opvejer eventuelle ulemper, hvorfor arbejdsgruppen har formuleret en stærk anbefaling for anvendelse af DAT-SPECT.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Personer med kognitiv svækkelse, der mistænkes for at have en demenssygdom indenfor Parkinsonspektret, men hvor basal demensudredning ikke er tilstrækkelig til at stille diagnosen.
- Intervention:** Dopamintransporter-scanning med anvendelse af 123I-FP-CIT som radioligand
- Sammenligning:** • Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri. • Diagnose stillet ved post-mortem autopsi

Sammenfatning

Evidensgrundlaget er fundet via fire oversigtsartikler (Papathanasiou, Boutsiadis et al. 2012, Brigo, Turri et al. 2015, McCleery, Morgan et al. 2015, Mishima, Nihashi et al. 2016), der til sammen er baseret på 11 studier.

De 11 inkluderede studier belyser den diagnostiske træfsikkerhed af DAT-SPECT (123I-FP-CIT) ved skelnen mellem Lewy body demens og andre demenssygdomme (non-LBD dementia), mellem Lewy body demens og Alzheimers sygdom samt mellem Lewy body demens og frontotemporal demens.

Den systematiske oversigtsartikel af Brigo et al. (Brigo, Turri et al. 2015) er baseret på 8 studier vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af DAT-SPECT ved skelnen mellem Lewy body demens og henholdsvis non-LBD dementia, Alzheimers sygdom og frontotemporal demens. Denne oversigtsartikel præsenterer bl.a. en række sensitivitetsanalyser, der undersøger, hvordan den diagnostiske træfsikkerhed påvirkes, hvis studier med en sensitivitet eller specificitet på 1,00 (det vil sige studier helt uden fund af enten falsk negative eller falsk positive cases) eller studier med høj risiko for inklusionsbias ekskluderes fra analysen.

Den systematiske oversigtsartikel af Mishima et al. (Mishima, Nihashi et al. 2016) er baseret på 45 studier, hvoraf 4 studier med til sammen 125 deltagere drejer sig om den diagnostiske træfsikkerhed af DAT-SPECT (123I-FP-CIT) ved skelnen mellem Lewy body demens og Alzheimers sygdom.

Den systematiske oversigtsartikel af Papathanasiou et al. (Cure, Abrams et al. 2014) er baseret på 4 studier vedrørende den

diagnostiske træfsikkerhed af DAT-SPECT (123I-FP-CIT) ved skelnen mellem Lewy body demens og non-LBD dementia.

Der foreligger endvidere en systematisk oversigtsartikel (Cochranereview) af McCleery et al.(McCleery, Morgan et al. 2015) baseret på et enkelt studie af Walker et al.(Walker and Walker 2009), der allerede er indeholdt i de tre øvrige systematiske oversigtsartikler.

På grund af indbyrdes overlap af de studier, der indgår i de tre oversigtsartikler, ender det samlede antal studier på 11.

Den metodemæssige kvalitet af studierne, der indgår i de systematiske oversigtsartikler af Mishima et al.(Mishima, Nihashi et al. 2016) Brigo et al.(Brigo, Turri et al. 2015) og McCleery et al.(McCleery, Morgan et al. 2015) er vurderet af forfatterne til de respektive reviews ved hjælp af QUADAS-2.

Den metodemæssige kvalitet af tre af de studier(O'Brien, Colloby et al. 2004, Walker and Walker 2009, Kemp, Clyde et al. 2011), der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Papathanasiou et al.(Cure, Abrams et al. 2014) er vurderet i de to øvrige de systematiske oversigtsartikler ved hjælp af QUADAS-2. Det fjerde studie (af McKeith et al.(McKeith, O'Brien et al. 2007)), der indgår i Papathanasiou et al.(Cure, Abrams et al. 2014), bruges ikke direkte i de outcomes, der præsenteres nedenfor.

Da studierne vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af DAT-SPECT anvender to forskellige referencestandarder (post-mortem autopsi og klinisk diagnose) og to forskellige analysemetoder (visuel og semikvantitativ vurdering), kan outcomes deles op i fire undergrupper:

- post-mortem autopsi kombineret med visuel vurdering
- post-mortem autopsi kombineret med semikvantitativ vurdering
- klinisk diagnose kombineret med visuel vurdering
- klinisk diagnose kombineret med semikvantitativ vurdering

Tabel 29. Diagnostisk træfsikkerhed af DAT-SPECT ¹²³I-FP-CIT ved skelnen mellem Lewy body demens og non-LBD dementia (post-mortem autopsi)

Sammenligning: Lewy body demens kontra *non-LBD dementia*
Indextest: DAT-SPECT ¹²³I-FP-CIT; semikvantitativ vurdering
Referencestandard: Post-mortem autopsi
Sensitivitet: 1,00 (95% CI: 0,69 til 1,00)
Specificitet: 0,90 (95% CI: 0,56 til 1,00)
Reference: (Walker and Walker 2009)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 25% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	250 (173 til 250)	20	LAV ^a
Falsk negative	0 (0 til 77)	(1)	
Sandt negative	675 (420 til 750)		
Falsk positive	75 (0 til 330)		

CI: Konfidensinterval; a. Kun et studie med 20 deltagere.

*Andel af personer med Lewy body demens blandt personer, der får foretaget DAT-SPECT scanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn.

Tabel 30. Diagnostisk træfsikkerhed af DAT-SPECT ¹²³I-FP-CIT ved skelnen mellem Lewy body demens og non-LBD dementia (klinisk diagnose)

Sammenligning: Lewy body demens kontra *non-LBD dementia*

Indextest: DAT-SPECT ¹²³I-FP-CIT; visuel vurdering
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,87 (95% CI: 0,81 til 0,91)
Specificitet: 0,85 (95% CI: 0,80 til 0,89)
Reference: (Brigo, Turri et al. 2015)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 25% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	218 (203 til 228)	501	HØJ
Falsk negative	32 (22 til 47)	(6)	
Sandt negative	630 (600 til 660)		
Falsk positive	120 (90 til 150)		

CI: Konfidensinterval.

*Andel af personer med Lewy body demens blandt personer, der får foretaget DAT-SPECT scanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn.

Tabel 31. Diagnostisk træfsikkerhed af DAT-SPECT ¹²³I-FP-CIT ved skelen mellem Lewy body demens og non-LBD dementia (klinisk diagnose)

Sammenligning: Lewy body demens kontra *non-LBD dementia*
Indextest: DAT-SPECT ¹²³I-FP-CIT; semikvantitativ vurdering
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,79 (95% CI: 0,67 til 0,88)
Specificitet: 0,86 (95% CI: 0,75 til 0,93)
Reference: (Brigo, Turri et al. 2015)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 25% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	198 (168 til 218)	134	MODERAT ^a
Falsk negative	52 (32 til 82)	(4)	
Sandt negative	645 (563 til 698)		
Falsk positive	105 (52 til 187)		

CI: Konfidensinterval; a. Betydelig variation.

*Andel af personer med Lewy body demens blandt personer, der får foretaget DAT-SPECT scanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn.

Brigo et al.(Brigo, Turri et al. 2015) har foretaget en sensitivitetanalyse af den diagnostiske træfsikkerhed af DAT-SPECT (123I-FP-CIT) ved skelen mellem Lewy body demens og non-LBD dementia baseret på klinisk diagnose som referencestandard kombineret med visuel vurdering. Den primære analyse er baseret på 6 studier, hvoraf det ene af Kemp et al.(Kemp, Clyde et al. 2011) ekskluderes fra sensitivitetanalysen på grund af høj risiko for inklusionsbias. På baggrund af de tilbageværende 5 studier kan beregnes en pooled sensitivitet på 0,86 (95% CI 0,81-0,91) og en pooled specificitet på 0,81 (95% CI 0,76-0,86), hvilket kun er marginalt lavere end den primære analyse baseret på alle 6 studier.

Tabel 32. Diagnostisk træfsikkerhed af DAT-SPECT ¹²³I-FP-CIT ved skelen mellem Lewy body demens og Alzheimers sygdom (post-mortem autopsi)

Sammenligning: Lewy body demens kontra Alzheimer
Indextest: DAT-SPECT ¹²³I-FP-CIT; visuel vurdering
Referencestandard: Post-mortem autopsi
Sensitivitet: 0,87 (95% CI: 0,60 til 0,98)
Specificitet: 0,92 (95% CI: 0,62 til 1,00)
Reference: (Brigo, Turri et al. 2015)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 50% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	435 (300 til 490)	27	LAV ^{a,b}
Falsk negative	65 (10 til 200)	(2)	
Sandt negative	460 (310 til 500)		
Falsk positive	40 (0 til 190)		

CI: Konfidensinterval; a. Betydelig variation; b. Kun 2 studier med i alt 27 deltagere.

*Andel af personer med Lewy body demens blandt personer, der får foretaget DAT-SPECT scanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn. Populationen omfatter ikke personer med andre demenssygdomme (end LBD eller AD), der også ses i hukommelsesklinikker.

Tabel 33. Diagnostisk træfsikkerhed af DAT-SPECT ¹²³I-FP-CIT ved skelen mellem Lewy body demens og Alzheimers sygdom (visuel vurdering)

Sammenligning: Lewy body demens kontra Alzheimer
Indextest: DAT-SPECT ¹²³I-FP-CIT; visuel vurdering
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,86 (95% CI: 0,80 til 0,91)
Specificitet: 0,83 (95% CI: 0,78 til 0,88)
Reference: (Brigo, Turri et al. 2015)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 50% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	430 (400 til 455)	386	HØJ
Falsk negative	70 (45 til 100)	(4)	
Sandt negative	415 (390 til 440)		
Falsk positive	85 (60 til 110)		

CI: Konfidensinterval.

*Andel af personer med Lewy body demens blandt personer, der får foretaget DAT-SPECT scanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn. Populationen omfatter ikke personer med andre demenssygdomme (end LBD eller AD), der også ses i hukommelsesklinikker.

Tabel 34. Diagnostisk træfsikkerhed af DAT-SPECT ¹²³I-FP-CIT ved skelen mellem Lewy body demens og Alzheimers sygdom (semikvantitativ vurdering)

Sammenligning: Lewy body demens kontra Alzheimer
Indextest: DAT-SPECT ¹²³I-FP-CIT; semikvantitativ vurdering
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,79 (95% CI: 0,67 til 0,88)
Specificitet: 0,91 (95% CI: 0,80 til 0,97)
Reference: (Brigo, Turri et al. 2015)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 50% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	395 (335 til 435)	126	MODERAT ^a
Falsk negative	105 (65 til 165)	(4)	
Sandt negative	455 (400 til 485)	126	HØJ
Falsk positive	45 (15 til 100)	(4)	

CI: Konfidensinterval; a. Betydelig variation i resultaterne.

*Andel af personer med Lewy body demens blandt personer, der får foretaget DAT-SPECT scanning på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn. Populationen omfatter ikke personer med andre demenssygdomme (end LBD eller AD), der også ses i hukommelsesklinikker.

Brigo et al.(Brigo, Turri et al. 2015) har foretaget tre sensitivitetsanalyser af den diagnostiske træfsikkerhed af DAT-SPECT ved skelnen mellem Lewy body demens og Alzheimers sygdom. Den første sensitivitetsanalyse drejer sig om studier, der anvender post-mortem autopsi som referencestandard kombineret med visuel vurdering. Den primære analyse er baseret på to studier, hvoraf det ene af Colloby et al.(Colloby, Firbank et al. 2008) ekskluderes fra sensitivitetsanalysen på grund af en specificitet på 1,00(Vlaar, van Kroonenburgh et al. 2007). På baggrund af det tilbageværende studie af Morgan et al.(Morgan, Kemp et al. 2012) kan beregnes en sensitivitet på 0,90 (95% CI 0,56-1,00) og en specificitet på 0,89 (95% CI 0,52-1,00).

Den anden sensitivitetsanalyse drejer sig om studier, der anvender klinisk diagnose som referencestandard kombineret med visuel vurdering. Den primære analyse er baseret på fire studier, hvoraf det ene af Spehl et al.(Spehl, Frings et al. 2015) ekskluderes fra sensitivitetsanalysen på grund af en sensitivitet på 1,00. På baggrund af de tre tilbageværende studier kan beregnes en pooled sensitivitet på 0,85 (95% CI 0,79-0,90) og en pooled specificitet på 0,83 (95% CI 0,77-0,88).

Den tredje sensitivitetsanalyse drejer sig om studier, der anvender klinisk diagnose som referencestandard kombineret med semikvantitativ vurdering. Den primære analyse er baseret på fire studier, hvoraf det ene af Treglia et al.(Treglia, Cason et al. 2014) ekskluderes fra sensitivitetsanalysen på grund af en specificitet på 1,00. På baggrund af de tre tilbageværende studier kan beregnes en pooled sensitivitet på 0,74 (95% CI 0,60-0,85) og en pooled specificitet på 0,90 (95% CI 0,78-0,97). Samlet set støtter de tre sensitivitetsanalyser, at DAT-SPECT har relativt høj diagnostisk træfsikkerhed ved skelnen mellem Lewy body demens og Alzheimers sygdom.

Brigo et al.(Brigo, Turri et al. 2015) har foretaget to sensitivitetsanalyser af den diagnostiske træfsikkerhed af DAT-SPECT ved skelnen mellem Lewy body demens og frontotemporal demens. Den første sensitivitetsanalyse drejer sig om studier, der anvender klinisk diagnose som referencestandard kombineret med visuel vurdering. Den primære analyse er baseret på to studier, hvoraf det ene af Spehl et al.(Spehl, Frings et al. 2015) ekskluderes fra sensitivitetsanalysen på grund af en sensitivitet på 1,00. På baggrund af det tilbageværende studie af Morgan et al.(Morgan, Kemp et al. 2012) kan beregnes en sensitivitet på 0,90 (95% CI 0,56-1,00) og en specificitet på 0,67 (95% CI 0,35-0,90).

Den anden sensitivitetsanalyse drejer sig om studier, der anvender klinisk diagnose som referencestandard kombineret med semikvantitativ vurdering. Den primære analyse er baseret på to studier, hvoraf det ene af Treglia et al.(Treglia, Cason et al. 2014) ekskluderes fra sensitivitetsanalysen på grund af en specificitet på 1,00. På baggrund af det tilbageværende studie af Spehl et al.(Spehl, Frings et al. 2015) kan beregnes en sensitivitet på 0,92 (95% CI 0,62-1,00) og en specificitet på 0,00 (95% CI 0,00-0,71).

De to sensitivitetsanalyser tyder på, at sensitiviteten ikke påvirkes væsentligt af eksklusion af studier med absolut sensitivitet eller specificitet, hvorimod specificiteten falder til nul i den ene analyse. Det bør dog bemærkes, at datagrundlaget for beregningen af specificitet er yderst spinkelt (kun tre personer, der alle er falsk positive)(Spehl, Frings et al. 2015).

10 - Bør man anvende neuropsykologisk undersøgelse ved tvivl om, hvorvidt der foreligger MCI eller demens?

En neuropsykologisk undersøgelse består typisk af et klinisk interview og en testning med anvendelse af et udvalg af neuropsykologiske tests, der i mange tilfælde sammensættes individuelt under hensyn til den aktuelle kliniske problemstilling og patientens funktionsniveau. Testningen vil typisk sigte mod at belyse følgende kognitive funktionsområder ('domæner'):

- episodisk hukommelse for henholdsvis sprogligt og visuelt materiale
- sprog og semantisk viden
- mentalt forarbejdningstempo
- visuelt-rumlige funktioner
- mentale styringsfunktioner (eksekutive funktioner).

Også kognitive funktioner som opmærksomhed og koncentration belyses ofte ved en neuropsykologisk undersøgelse. Antallet af neuropsykologiske tests på markedet er stort og udvalget af tests i den konkrete undersøgelsessituation kan som anført variere. En neuropsykologisk undersøgelse foretages i de fleste tilfælde af en psykolog med specialistuddannelse indenfor klinisk neuropsykologi.

Stærk anbefaling

Tilbyd, ved fortsat tvivl om demensdiagnosen efter der er gennemgået en basal demensudredning, en neuropsykologisk undersøgelse. Behovet for en neuropsykologisk undersøgelse må vurderes individuelt under hensyntagen til personens samlede sygdomsbillede og livssituation.

Praktiske Oplysninger

Neuropsykologisk undersøgelse er tilgængelig ved større demensudredningsenheder i alle fem regioner.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Set fra et patientperspektiv er en af de gavnlige virkninger af en neuropsykologisk undersøgelse, at patientens (eller en pårørendes) bekymring over kognitive symptomer bliver taget alvorligt og bliver undersøgt. En neuropsykologisk undersøgelse indebærer ingen kendt sundhedsrisiko.

Konsekvensen af et falsk positivt resultat, fx at en patient uden demens eller MCI fejlagtigt får en demensdiagnose eller prædikatet MCI, kan være, at andre årsager til kognitiv svækkelse i form af fx depression eller somatisk sygdom ikke identificeres.

Konsekvensen af et falsk negativt resultat, fx at en demenssygdom ikke identificeres, kan være, at patienten ikke tilbydes relevant behandling og rådgivning. Hvis der er tale om, at en progredierende MCI ikke identificeres, vil patienten typisk blive afsluttet og senere genhenvist til fornyet udredning, når progressionen er mere fremskreden.

Risiko for overdiagnostik kan ikke beregnes, men skønnes begrænset, idet en demensdiagnose ikke stilles alene på baggrund af en kort kognitiv test.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostisk træfsikkerhed af hukommelsestests ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens – samt ved skelnen mellem MCI og kontrolpersoner uden demens - er ifølge en vurdering foretaget af det norske Helsedirektorat(Helsedirektoratet 2017) lav som følge af alvorlig risiko for bias knyttet til manglende overførbare (stor variation i anvendte tests og anvendte cutoffs).

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Flertallet af de patienter, der tilbydes neuropsykologisk undersøgelse, har selv henvendt sig med bekymring over kognitive

symptomer og er generelt motiverede for at blive undersøgt. Dog kan en undergruppe af patienter med mangelfuld sygdomsindsigt være uforstående overfor relevansen af undersøgelsen. Nogle patienter opfatter testsituationen som en slags eksamen associeret med nervøsitet eller ubehag.

Rationale

En neuropsykologisk undersøgelse kan bidrage med relevant information ved udredning af demens og MCI og blandt andet hjælpe med at forudsige, hvilke personer med MCI der med tiden vil udvikle demens.

Den metodemæssige kvalitet af de studier, der har undersøgt den diagnostiske skelneevne af neuropsykologisk undersøgelse ved udredning af demens, er overvejende lav.

Den diagnostiske træfsikkerhed af hukommelsestests ved udredning af Alzheimers sygdom er høj og antallet af falsk positive og falsk negative tilfælde er begrænset. Ved anvendelse af hukommelsestests i forbindelse med udredning af MCI bør man dog være opmærksom på, at antallet af falsk positive tilfælde kan ligge på niveau med antallet af sandt positive tilfælde. Det er arbejdsgruppens vurdering, at fordelene ved at anvende undersøgelsesmetoden i forbindelse med udredning af demens opvejer eventuelle ulemper, hvorfor arbejdsgruppen har formuleret en stærk anbefaling for anvendelse af neuropsykologisk undersøgelse.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Personer, der har gennemgået basal demensudredning, men hvor der fortsat er tvivl om, hvorvidt der foreligger MCI eller demens

Intervention: Neuropsykologisk undersøgelse

Sammenligning: • Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri • Diagnose stillet ved post-mortem autopsi

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af 81 primærstudier, hvoraf 80 er fundet via to systematiske oversigtsartikler (Belleville, Fouquet et al. 2017, Weissberger, Strong et al. 2017). En opdaterende litteratursøgning resulterede i inklusion af yderligere ét primærstudie (Jansen, Handels et al. 2017).

Den systematiske oversigtsartikel af Weissberger et al. (Weissberger, Strong et al. 2017) er baseret på 53 studier vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af episodiske hukommelsestests i forhold til Alzheimers sygdom eller MCI. Heraf undersøger 47 studier testenes evne til at differentiere mellem personer med Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens og 38 studier undersøger testenes evne til at differentiere mellem personer med MCI og kontrolpersoner uden demens (nogle studier belyser flere problemstillinger).

Den systematiske oversigtsartikel af Belleville et al. (Belleville, Fouquet et al. 2017) er baseret på 28 primærstudier vedr. den diagnostiske træfsikkerhed af neuropsykologiske tests i forhold til at identificere personer med MCI, der indenfor en årrække vil progrediere til Alzheimers sygdom.

Studiet af Jansen et al. (Jansen, Handels et al. 2017) belyser den diagnostiske og prognostiske værdi af neuropsykologisk undersøgelse af patienter i en demensudredningsenhed. Der er tale om et prospektivt kohortestudie med 221 nyhenviste patienter, der blev testet med et standardiseret hollandsk neuropsykologisk testbatteri.

Den metodemæssige kvalitet af de studier, der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Weissberger et al. (Weissberger, Strong et al. 2017), er vurderet i den norske kliniske retningslinje for demens (Helsedirektoratet 2017), mens den metodemæssige kvalitet af de studier, der indgår i den systematiske oversigtsartikel af Belleville et al. (Belleville, Fouquet et al. 2017), er vurderet af forfatterne til oversigtsartiklen. Den metodemæssige kvalitet af studiet af Jansen et al. (Jansen, Handels et al. 2017) er vurderet af arbejdsgruppen bag herværende kliniske retningslinje. Alle vurderinger er foretaget ved hjælp af QUADAS eller QUADAS-2 metodik.

Den systematiske oversigtsartikel af Weissberger et al. (Weissberger, Strong et al. 2017) rapporterer resultater for den

diagnostiske træfsikkerhed af episodiske hukommelsestests ved identifikation af henholdsvis Alzheimers sygdom og MCI. Resultaterne er opdelt i mål for umiddelbar genkaldelse (immediate recall measures) og mål for forsinket genkaldelse (delayed recall measures). De fleste typer hukommelsestests indeholder begge måltyper.

Tabel 35. Diagnostisk træfsikkerhed af hukommelsestests ved skellen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens

Sammenligning: Alzheimers sygdom kontra kontrolpersoner uden demens
Indextest: Tests til vurdering af **umiddelbar** genkaldelse
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,87 (95% CI: 0,83 til 0,90)
Specificitet: 0,88 (95% CI: 0,85 til 0,90)
Reference: (Weissberger, Strong et al. 2017)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 70% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	609 (581 til 630)	4671 (26)	MODERAT ^a
Falsk negative	91 (70 til 119)		
Sandt negative	264 (255 til 270)		
Falsk positive	36 (30 til 45)		

CI: Konfidensinterval; a. Betydelig variation i resultaterne.

*Andel af personer med Alzheimers sygdom blandt personer, der får foretaget neuropsykologisk undersøgelse på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn.

Tabel 36. Diagnostisk træfsikkerhed af hukommelsestest ved skellen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens

Sammenligning: Alzheimers sygdom kontra kontrolpersoner uden demens
Indextest: Tests til vurdering af **forsinket** genkaldelse
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,89 (95% CI: 0,87 til 0,91)
Specificitet: 0,89 (95% CI: 0,87 til 0,91)
Reference: (Weissberger, Strong et al. 2017)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 70% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	623 (609 til 637)	4634 (27)	MODERAT ^a
Falsk negative	77 (63 til 91)		
Sandt negative	267 (261 til 273)		
Falsk positive	33 (27 til 39)		

CI: Konfidensinterval; a. Betydelig variation i resultaterne.

*Andel af personer med Alzheimers sygdom blandt personer, der får foretaget neuropsykologisk undersøgelse på hukommelsesklinikker, er baseret på et skøn.

Tabel 37. Diagnostisk træfsikkerhed af hukommelsestest ved skellen mellem MCI og kontrolpersoner uden demens

Sammenligning: MCI kontra kontrolpersoner uden demens
Indextest: Tests til vurdering af **umiddelbar** genkaldelse

Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,72 (95% CI: 0,63 til 0,79)
Specificitet: 0,81 (95% CI: 0,75 til 0,85)
Reference: (Weissberger, Strong et al. 2017)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 20% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	144 (126 til 158)	2222 (17)	MODERAT ^a
Falsk negative	56 (42 til 74)		
Sandt negative	648 (600 til 680)		
Falsk positive	152 (120 til 200)		

CI: Konfidensinterval; a. Betydelig variation i resultaterne.

*Estimat af andel af personer med MCI blandt personer, der får foretaget neuropsykologisk undersøgelse på hukommelsesklinikker, er baseret på årsrapporten for 2016 for Dansk Klinisk Kvalitetsdatabase for Demens (Løngaard and Hare-Brund 2017)

Tabel 38. Diagnostisk træfsikkerhed af hukommelsestest ved skelen mellem MCI og kontrolpersoner uden demens

Sammenligning: MCI kontra kontrolpersoner uden demens
Indextest: Tests til vurdering af **forsinket** genkaldelse
Referencestandard: Klinisk diagnose
Sensitivitet: 0,75 (95% CI: 0,69 til 0,81)
Specificitet: 0,81 (95% CI: 0,77 til 0,84)
Reference: (Weissberger, Strong et al. 2017)

Testresultat	Antal per 1.000 testede patienter (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Tiltro til evidensen (GRADE)
	Prævalens 20% Typisk set i hukommelsesklinikker*		
Sandt positive	150 (138 til 162)	4005 (22)	MODERAT ^a
Falsk negative	50 (38 til 62)		
Sandt negative	648 (616 til 672)		
Falsk positive	152 (128 til 184)		

CI: Konfidensinterval; a. Betydelig variation i resultaterne.

*Estimat af andel af personer med MCI blandt personer, der får foretaget neuropsykologisk undersøgelse på hukommelsesklinikker, er baseret på årsrapporten for 2016 for Dansk Klinisk Kvalitetsdatabase for Demens (Løngaard and Hare-Brund 2017)

Weissberger et al.(Weissberger, Strong et al. 2017) præsenterer endvidere resultater vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af undergrupper af hukommelsestests i form af listeindlæring med umiddelbar og forsinket fri genkaldelse, listeindlæring med umiddelbar og forsinket cued/selektiv genkaldelse, umiddelbar og forsinket tekstgengivelse samt umiddelbar og forsinket genkaldelse af visuelt materiale. Endvidere omtales resultater vedrørende den diagnostiske træfsikkerhed af episodiske hukommelsestests ved skelen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme i narrativ form. Forfatterne konkluderer, at studierne fandt acceptable niveauer for sensitivitet, men lav og varierende specificitet. Der er dog ikke tale om en systematisk opsummering af evidensen vedrørende diagnostisk performance af hukommelsestests ved skelen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme.

Den systematiske oversigtsartikel af Belleville et al.(Belleville, Fouquet et al. 2017) inkluderer 28 studier, der belyser den diagnostiske træfsikkerhed af neuropsykologiske tests i forhold til at identificere personer med MCI, der indenfor en årrække vil

progredierte til Alzheimers sygdom. Ud af de 28 studier var 22 prospektive studier, fire retrospektive studier og to studier baseret på registerdata (fra the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database). Der indgik i alt 2.365 deltagere med MCI, der blev fulgt i en periode på 12 til 60 måneder (gennemsnitlig opfølgning 31 +/-14 måneder). I prospektive studier varierede konversionsraten fra MCI til Alzheimers sygdom mellem 6 % og 39 % per år. De 28 studier rapporterede outcomes for i alt 61 neuropsykologiske tests. Seksten studier rapporterede outcomes for individuelle neuropsykologiske tests, fem studier rapporterede outcomes for kombinationer af flere tests og syv studier rapporterede outcomes for både individuelle tests og kombinationer af tests.

11 - Baggrund

Hvorfor en ny national klinisk retningslinje om udredning og diagnosticering af MCI og demens?

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af demens fra 2013 fokuserede på udredning og behandling af personer med demens og beskæftigede sig stort set ikke med personer med kognitiv svækkelse, hvor demenskriterierne ikke er opfyldt – det vil sige personer med mild cognitive impairment (let kognitiv svækkelse; MCI). Men i praksis er det meget vanskeligt at udrede demens uden at forholde sig til begrebet MCI.

Neurodegenerative demenssygdomme udvikles i de fleste tilfælde langsomt og snigende, hvilket betyder, at der er en tidlig fase af sygdommen, hvor patienten er præget af kognitiv svækkelse, men hvor kriterierne for en demensdiagnose (endnu) ikke er opfyldt. Det er derfor besluttet at herværende kliniske retningslinje skal omfatte metoder til udredning og diagnosticering af MCI.

De undersøgelsesmetoder, der anvendes ved udredning af demens, udvikles kontinuerligt og med jævne mellemrum publiceres ny studier, der belyser den diagnostiske træfsikkerhed af de foreliggende undersøgelsesmetoder og således bidrager til at afklare deres diskriminative validitet i forskellige situationer. Den foreliggende nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af demens er i skrivende stund knap fem år gammel og afspejler ikke de senere års udvikling indenfor udredning og diagnosticering af MCI og demens.

Om udredning af demens

Demens er en klinisk diagnose, der stilles på baggrund af en samlet vurdering af symptombillede, anamnese og parakliniske undersøgelsesresultater. Der findes indtil videre ikke nogen specifik undersøgelsesmetode eller test, der med sikkerhed kan afklare om en person har demens eller ej. Undersøgelsesresultater og fund skal altid vurderes i sammenhæng med anamnese, symptomer og øvrige kliniske observationer.

Udredning for demens kan deles op i et basalt udredningsprogram og supplerende undersøgelser. Det basale udredningsprogram består typisk af følgende:

- en grundig anamnese
- objektiv undersøgelse, inklusiv en almen somatisk undersøgelse
- laboratorieprøver
- vurdering af kognitivt funktionsniveau med en kort kognitiv test
- strukturel scanning af hjernen
- vurdering af den praktiske funktionsevne i hverdagen
- vurdering af den psykiske tilstand og adfærd
- vurdering af eventuel belastning af omsorgsgivere

De væsentligste supplerende undersøgelser er:

- undersøgelse af cerebrospinalvæsken for biomarkører for Alzheimers sygdom
- Positron Emission Tomografi (PET-scanning) med amyloidbindende sporstof (fx 11C-PiB-PET)
- PET-scanning med anvendelse af glukoseanalog fluorodeoxyglucose F18 som sporstof (18F-FDG PET)
- neuropsykologisk undersøgelse

Ved behov for afklaring af, hvorvidt en patient med demens har en demenssygdom indenfor Parkinsonspektret, anvendes dopamintransporter-scanning (DAT-SPECT). Elektroencefalografi (EEG) kan normalt ikke anvendes ved udredning af demenssygdom.

Det basale udredningsprogram gennemføres ofte i et samarbejde mellem praksissektoren og en demensudredningsenhed med hovedfunktion og er i mange tilfælde tilstrækkeligt til at stille en diagnose. Supplerende undersøgelser foregår ved en demensudredningsenhed på hovedfunktionsniveau eller regionsfunktionsniveau.

Forekomst af demens

Ca. 36.000 danskere fra 65-års alderen og opefter har ifølge nationale registre en demensdiagnose. Yderligere ca. 3.000 'yngre' personer (under 65 år) har en demensdiagnose, men der er tvivl om gyldigheden af diagnosen i denne aldersgruppe. Demens er formentlig underdiagnosticeret. På baggrund af befolkningsundersøgelser udført i vesteuropæiske lande, herunder Danmark, kan antallet af danskere fra 65-års alderen og opefter med demens estimeres til ca. 82.000. En del af forklaringen på det store mørketal er, at der typisk går nogle år fra de første symptomer på demens dukker op, til demensdiagnosen stilles. Personer i den tidlige fase af sygdomsforløbet med begyndende demens kan således tælle med i befolkningsundersøgelser, men er ikke nødvendigvis registreret i nationale diagnose- eller lægemiddelregistre.

Fremskrivninger af forekomsten af demens er behæftet med stor usikkerhed. Man har indtil for nylig antaget, at antallet af ældre med demens som følge af den stadigt voksende ældrebefolkning ville vokse støt gennem de kommende år, men registerstudier fra bl.a. USA, Storbritannien, Holland indikerer, at incidensraten de seneste ca. 10 år har været let faldende. Foreløbige resultater fra et dansk landsdækkende registerstudie viser således, at den køns- og aldersjusterede incidensrate i perioden 1996 til 2003 steg med 9 % årligt efterfulgt af et fald på 2 % årligt i perioden 2003 til 2015 (Taudorf, Nørgaard et al. 2018). Antallet af personer med demens (prævalensen) var fortsat stigende frem til

2015, men stigningstakten i perioden 2011 til 2015 var væsentligt lavere end i årene før 2011. Forklaringen på den faldende incidens og langsommere stigning i prævalens kendes ikke med sikkerhed, men det er muligt at bedre forebyggelse og behandling af hjertekarsygdomme samt et højere uddannelsesniveau kan være medvirkende faktorer.

12 - Implementering

Dette afsnit beskriver, hvilke aktører (organisationer, faggrupper, myndigheder), der har et medansvar for at sikre udbredelsen af kendskabet til samt anvendelse af retningslinjens anbefalinger hos det sundhedsfaglige personale, der i den kliniske praksis møder patientgruppen og skal tage stilling til diagnostik af denne patientgruppe. Afsnittet indeholder desuden arbejdsgruppens forslag til de konkrete aktiviteter, som de pågældende aktører kan iværksætte for at understøtte implementeringen.

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

For almen praksis indebærer det, at anbefalinger fra den nationale kliniske retningslinje indarbejdes i regionernes forløbsbeskrivelser. Således vil de evidensbaserede relevante anbefalinger indgå i de patientvejledninger, som alment praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region. Forløbsbeskrivelserne kan med fordel indeholde et link til den fulde nationale kliniske retningslinje.

Herudover kan der med fordel indsættes et link til den nationale kliniske retningslinje i lægehåndbogen. Regionernes praksiskonsulenter kan desuden have en rolle i at tage stilling til den konkrete implementering.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Sundhedsstyrelsen foreslår således, at den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Sundhedsstyrelsen foreslår ligeledes, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve. Også kommunens demenskoordinatorer spiller en væsentlig rolle i implementeringen, da de ikke sjældent er patienternes første indgang til demensudredningen. Det gælder specielt i mindre kommuner, hvor hjemmepleje/hjemmesygeplejerske har et nært samarbejde med demenskoordinatorerne og derfor involverer disse ved mistanke om demens hos den enkelte borger.

Sundhedsstyrelsen foreslår desuden, at retningslinjens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger kan spille en rolle heri.

Implementering af national klinisk retningslinje for diagnostik af MCI og demens er som udgangspunkt et regionalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Værktøjsskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

Foruden den fulde retningslinje udgives en quick guide. Quick guiden er en kort version på 1-2 A4-ark. Den gengiver alene retningslinjens anbefalinger og evt. centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke.

13 - Monitorering

Siden starten af 2016 har Dansk Klinisk Kvalitetsdatabase for Demens (DKKD)(Løngaard and Hare-Brund 2017) registreret tre indikatorer af relevans for herværende kliniske retningslinje:

- andelen af patienter med demens, der har fået foretaget en kognitiv test i en demensudredningsenhed i forbindelse med udredningen
- andelen af patienter med demens, der har fået foretaget en ADL-vurdering ved hjælp af en FAQ/IADL-skala i en demensudredningsenhed i forbindelse med udredningen
- andelen af patienter med demens, der har fået foretaget CT- eller MR-scanning af hjernen indenfor de seneste 24 måneder.

Der foregår aktuelt ikke nogen national monitorering af anvendelsen af biomarkører for Alzheimers sygdom, anvendelsen af funktionel scanning (18F-FDG PET), dopamintransporter-scanning (DAT-SPECT) eller neuropsykologisk undersøgelse i forbindelse med udredning af MCI eller demens.

14 - Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres 3 år efter udgivelsesdato, med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

Videre forskning

Generelt har det ikke været vanskeligt at finde videnskabelig evidens, der har kunnet danne grundlag for besvarelsen af de fokuserede spørgsmål, der rejses i den foreliggende kliniske retningslinje. Eneste undtagelse er spørgsmålet om, hvorvidt man bør foretage en systematisk vurdering af praktisk funktionsevne i hverdagen (ADL) vha. et rating-instrument/spørgeskema i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens, hvor der kun blev fundet en enkelt systematisk oversigtsartikel med begrænset relevans for problemstillingen (Kaur, Belchior et al. 2016) og nogle få primære studier. Men da svækkelse af den praktiske funktionsevne i hverdagen indgår som et kernekriterium i diagnosekriterier for demens på linje med svækkelse af det kognitive funktionsniveau, synes der at være behov for mere forskning indenfor dette felt.

Der foreligger et stort antal studier, der undersøger den diagnostiske validitet af enkeltstående undersøgelsesmetoder, hvorimod det er vanskeligt at finde studier, der holder to eller flere undersøgelsesmetoder op imod hinanden i en direkte sammenligning (*head-to-head comparisons*). Eksempelvis fandt en systematisk oversigtsartikel fra 2012 vedrørende strukturel scanning af hjernen som metode til at identificere vaskulære forandringer i forbindelse med demens 22 studier, der anvendte CT-scanning, og 12 studier, der anvendte MR-scanning, men kun fire studier, der anvendte begge scanningsmetoder (Beynon, Sterne et al. 2012). Tilsvarende er antallet af studier, der sammenligner den diagnostiske validitet af CSV-baserede biomarkører med billeddiagnostiske biomarkører (fx amyloidscanning eller 18F-FDG-PET) relativt begrænset (Simonsen, Herukka et al. 2017).

Studier, der undersøger den diagnostiske tillægsværdi (*added value; incremental validity*) af at supplere et undersøgelsesprogram med en eller flere undersøgelsesmetoder er også relativt sjældne, selvom de set fra et klinisk synspunkt virker meget relevante. Hvad er for eksempel den diagnostiske tillægsværdi af at supplere det basale udredningsprogram med CSV-baserede biomarkører og/eller en neuropsykologisk undersøgelse?

15 - Beskrivelse af anvendt metode

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens NKR metodehåndbog version 2.1. Metodehåndbogen kan tilgås på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Der er i denne retningslinje fortrinsvis taget udgangspunkt i estimater og evidensvurderinger fra systematiske oversigtsartikler. I de tilfælde hvor risiko for bias af de enkelte studier inkluderet i den systematiske oversigtsartikel, er denne blevet lavet af fagkonsulenten vha af QUADAS II. Vurderingen af effektstørrelse for sensitivitet og specificitet er foretaget ud fra følgende tommelfingerregler (Nobili, Arbizu et al. 2018):

- værdier i intervallet 0,50 til 0,70: lav
- værdier i intervallet 0,71 til 0,80: moderat
- værdier i intervallet 0,81 til 1,00: høj.

16 - Fokuserede spørgsmål

1. Bør man anvende en kort kognitiv test i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens til at afklare, om der foreligger kognitiv svækkelse?

Baggrund for valg af spørgsmål

Internationale guidelines anbefaler, at personer, der henvender sig med klager over kognitive problemer og mistænkes for demens, bør undersøges med en kort kognitiv test med henblik på at opnå en systematisk, struktureret vurdering af det kognitive funktionsniveau.

Population

Personer med bekymring over kognitive symptomer. Bekymringen kan komme fra personen selv eller fra nære pårørende.

Sygdomme

MCI og demenssygdomme

Indextest

- Kort kognitiv test (fx Mini-Mental Status Examination (MMSE))

Referencestandard

Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri eller diagnose stillet ved post-mortem autopsi.

Hvilken rolle skal den nye test spille?

I forbindelse med basal udredning for MCI eller demens kan en kort kognitiv test fungere som add-on til klinisk interview og vurdering.

Hvad er konsekvensen af at være falsk positiv?

Negative psykiske konsekvenser af en fejlagtig demensdiagnose. Overflødig behandling med kolinesterasehæmmere.

Hvad er konsekvensen af at være falsk negativ?

Manglende tilbud om rådgivning, behandling og støtteforanstaltninger.

Hvad er risikoen for overdiagnostik?

Da en kort kognitiv test kun tilbydes personer, der selv klager over kognitiv svækkelse, hvor det mistænkes, at årsagen er demenssygdom - eller hvis pårørende oplever, at pågældende er præget af kognitiv svækkelse - skønnes risikoen for overdiagnosticering generelt lav.

2. Bør man anvende strukturel scanning af hjernen i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens?

Baggrund for valg af spørgsmål

Internationale guidelines anbefaler, at personer, der udredes for demens, bør have foretaget CT- eller MR-scanning af cerebrum - bl.a. med henblik på at udelukke potentielt reversible tilstande (fx hjernetumor, subduralt hæmatom, normaltrykshydrocephalus) samt at identificere eventuel cerebrovaskulær sygdom og vurdere grad og lokalisation af atrofi.

Ifølge regionale retningslinjer for demensudredning indgår rutine CT- eller MR-scanning af cerebrum uden kontrast i minimumskravene for basale undersøgelser. MR-scanning har generelt en højere opløsning end CT-scanning, mens CT-scanning er en hurtigere og ofte mere tilgængelig undersøgelse end MR-scanning.

Neuroradiologiske holdepunkter (CT- eller MR-scanning af cerebrum) for tilstedeværelse af cerebrovaskulær sygdom indgår i kriterierne for vaskulær demens(Sachdev, Kalaria et al. 2014). I den billeddiagnostiske vurdering af eventuel cerebrovaskulær sygdom indgår forekomsten af infarkter, herunder størrelse og placering, især infarkter sv.t. hjernens store blodkar eller infarkter med strategisk placering i fx basalganglier eller thalamus, samt forekomst af lakunære infarkter. Desuden vurderes forekomst af omfattende og konfluerende hvid substans-læsioner samt blødninger.

Grad og lokaliseringen af atrofi, herunder fokal atrofi (fx atrofi af den mediale temporallap eller frontotemporal atrofi) kan bidrage til at differentiere mellem forskellige demenssygdomme. Specielt kan nævnes, at atrofi af den mediale temporallap kan dels bidrage til at differentiere mellem normale aldersforandringer og begyndende (prodromal) Alzheimers sygdom, dels til at vurdere graden af sandsynlighed for progression fra MCI til Alzheimers sygdom. Atrofi af den mediale temporallap påvist ved MR-scanning indgår i nyere forskningskriterier for MCI forårsaget af Alzheimers sygdom (NIA-AA kriterier)(McKhann, Knopman et al. 2011) og tilsvarende for MCI ved prodromal Alzheimers sygdom (IWG-2 kriterier)(Dubois, Feldman et al. 2014).

Population

Personer med tegn på kognitiv svækkelse

Sygdomme

MCI og demenssygdomme

Indextest

- CT-scanning af cerebrum
- MR-scanning af cerebrum

Referencestandard

Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri eller diagnose stillet ved post-mortem autopsi.

Hvilken rolle skal den nye test spille?

I forbindelse med basal udredning for MCI eller demens kan MR udgøre erstatning for CT-scanning.

Hvad er konsekvensen af at være falsk positiv?

Negative psykiske konsekvenser af en fejlagtig demensdiagnose. Overflødig behandling med kolinesterasehæmmere.

Hvad er konsekvensen af at være falsk negativ?

Manglende tilbud om rådgivning, behandling og støtteforanstaltninger.

Hvad er risikoen for overdiagnostik?

Da strukturel scanning kun tilbydes personer, der selv klager over kognitiv svækkelse og som udviser objektive tegn herpå ved kort kognitiv testning eller klinisk indtryk"- eller hvis pårørende oplever, at pågældende er præget af kognitiv svækkelse - skønnes risikoen for overdiagnosticering generelt lav.

3. Bør man foretage en systematisk vurdering af praktisk funktionsevne i hverdagen vha. et rating-instrument/spørgeskema i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens?

Baggrund for valg af spørgsmål

Svækkelse af den praktiske funktionsevne i hverdagen udgør et af de kliniske kernekriterier i diagnosticering af demens. Diagnosekriterier for demens kan ikke opfyldes, uden at der foreligger en påvirkning af den praktiske funktionsevne (*activities of daily living*; ADL). En vurdering af basal ADL og instrumentel ADL (IADL) anbefales i internationale guidelines og indgår i regionale retningslinjer som minimumskrav til demensudredning. En systematisk, spørgeskemabaseret vurdering af den praktiske funktionsevne kan bidrage til at skelne mellem MCI og demens.

Population

Personer med tegn på kognitiv svækkelse, hvor det mistænkes, at årsagen er demenssygdom.

Sygdomme

MCI og demenssygdomme

Indextest

Instrumenter til systematisk vurdering af praktisk funktionsevne i hverdagen; for eksempel:

- Functional Activities Questionnaire / Functional Assessment Questionnaire (FAQ IADL)
- The Disability Assessment for Dementia (DAD)

Referencestandard

Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri eller diagnose stillet ved post-mortem autopsi.

Hvilken rolle skal den nye test spille?

I forbindelse med basal udredning for MCI eller demens kan en systematisk, spørgeskemabaseret vurdering af den praktiske funktionsevne fungere som add-on til klinisk interview og vurdering.

Hvad er konsekvensen af at være falsk positiv?

Negative psykiske konsekvenser af en fejlagtig demensdiagnose

Hvad er konsekvensen af at være falsk negativ?

Manglende tilbud om rådgivning, behandling og støtteforanstaltninger.

Hvad er risikoen for overdiagnostik?

Da systematisk vurdering af praktisk funktionsevne kun tilbydes personer, der selv klager over kognitiv svækkelse, hvor det mistænkes, at årsagen er demenssygdom – eller hvis pårørende oplever, at pågældende er præget af kognitiv svækkelse - skønnes risikoen for overdiagnosticering generelt lav.

4. Bør man anvende biomarkører for Alzheimers sygdom i forbindelse med udredning af MCI?

Baggrund for valg af spørgsmål

Biomarkører for AD baseret på enten analyse af cerebrospinalvæsken (CSV) - beta-amyloid, tau og fosfor-tau – eller PET amyloidscanning kan bidrage til at skelne mellem personer med MCI med høj sandsynlighed for at progredierte til Alzheimers sygdom, og personer med MCI med lav sandsynlighed for at progredierte til Alzheimers sygdom.

Biomarkører for AD foreslås inkorporeret i nyere forskningskriterier for MCI forårsaget af Alzheimers sygdom (NIA-AA kriterier)(McKhann, Knopman et al. 2011) og tilsvarende for MCI ved prodromal Alzheimers sygdom (IWG-2 kriterier)(Dubois, Feldman et al. 2014).

Vedr. CSV-baserede biomarkører er der forskellig praksis på tværs af laboratorier for cutoff-værdier for beta-amyloid, tau og fosfor-tau, hvilket har betydning for diagnostisk klassifikation.

Population

Personer med tegn på kognitiv svækkelse, hvor det mistænkes, at årsagen er demenssygdom.

Sygdomme

MCI

Indextest

- Niveau af amyloid- β_{1-42} , tau, fosfor-tau i cerebrospinalvæsken (CSV), CSV tau/ amyloid- β ratio, CSV fosfor-tau/ amyloid- β ratio
- Positron Emission Tomografi (PET-scanning) med amyloidbindende sporstof (fx ^{11}C -PiB-PET)
- PET-scanning med anvendelse af glukoseanaloge fluorodeoxyglucose F^{18} som sporstof (^{18}F -FDG PET)

Referencestandard

Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri eller diagnose stillet ved post-mortem autopsi.

Hvilken rolle skal den nye test spille?

Med henblik på differentiering mellem personer med MCI med høj sandsynlighed for at progredierte til Alzheimers sygdom og personer med MCI med lav sandsynlighed for at progredierte til Alzheimers sygdom kan biomarkører for AD være relevante.

Hvad er konsekvensen af at være falsk positiv?

Negative psykiske konsekvenser af at få kendskab til, at der er tegn på begyndende Alzheimers sygdom.

Hvad er konsekvensen af at være falsk negativ?

Manglende tilbud om opfølgning.

Hvad er risikoen for overdiagnostik?

Da der ikke på nuværende tidspunkt er nogen behandlingsmuligheder for personer med MCI, er der risiko for overdiagnosticering.

5. Bør man anvende biomarkører med henblik på at skelne mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme?

Biomarkører for AD baseret på enten analyse af cerebrospinalvæsken (CSV) - beta-amyloid, tau og fosfor-tau – eller PET amyloidscanning kan bidrage til at diagnosticere Alzheimers sygdom og kan i et vist omfang også bidrage til at skelne mellem Alzheimers sygdom og andre neurodegenerative sygdomme.

Vedr. CSV-baserede biomarkører er der forskellig praksis på tværs af laboratorier for cutoff-værdier for beta-amyloid, tau og fosfor-tau, hvilket har betydning for diagnostisk klassifikation.

Population

Personer med demens, der mistænkes for Alzheimers sygdom, men hvor basal demensudredning ikke er tilstrækkelig til at stille diagnosen.

Indextest

- Niveau af amyloid- β ₁₋₄₂, tau, fosfor-tau i cerebrospinalvæsken (CSV), CSV tau/ amyloid- β ratio, CSV fosfor-tau/ amyloid- β ratio
- Positron Emission Tomografi (PET-scanning) med amyloidbindende sporstof (fx ¹¹C-PiB-PET)

Referencestandard

Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri eller diagnose stillet ved post-mortem autopsi.

Hvilken rolle skal den nye test spille?

Add-on til basal demensudredning med strukturel scanning, blodprøver, systematisk vurdering af kognitivt funktionsniveau, m.v.

Hvad er konsekvensen af at være falsk positiv?

Negative psykiske konsekvenser af en fejlagtig Alzheimerdiagnose. Overflødig behandling med kolinesterasehæmmere.

Hvad er konsekvensen af at være falsk negativ?

Manglende tilbud om rådgivning, behandling og støtteforanstaltninger.

Hvad er risikoen for overdiagnostik?

Da biomarkører for AD kun undersøges hos personer, der efter basal demensudredning fortsat er diagnostisk uafklarede, skønnes risikoen for overdiagnosticering generelt lav.

6. Bør man anvende funktionel scanning (¹⁸F-FDG PET) med henblik på at skelne mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme?

Baggrund for valg af spørgsmål

PET-FDG måler glukosemetabolisme regionalt i hjernen. Metoden anvendes især ved tvivl om demensdiagnosen, når strukturel scanning viser normale forhold eller uspecifikke forandringer.

Population

Personer, der ved basal demensudredning har fået konstateret demens, uden at en specifik (ætiologisk) diagnosen kan stilles. Der kan fx være tale om personer, hvor de basale undersøgelsesmetoder (strukturel scanning, blodprøver) har givet et uklart resultat, eller om personer hvor neuropsykologisk undersøgelse har ringe validitet (fx ikke-dansktalende personer).

Sygdomme

Hyppige demensgivende sygdomme: Alzheimers sygdom, Lewy body demens, demens ved Parkinsons sygdom, frontotemporal demens, vaskulær demens.

Indextest

Positron Emission Tomografi med anvendelse af glukoseanaloge fluorodeoxyglucose F¹⁸ som sporstof (¹⁸F-FDG PET)

Referencestandard

Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri eller diagnose stillet ved post-mortem autopsi.

Hvilken rolle skal den nye test spille?

PET-FDG kan udgøre et supplement til basale undersøgelsesmetoder (fx strukturel scanning, blodprøver) og et alternativ til supplerende undersøgelsesmetoder (fx CSV-baserede biomarkører, neuropsykologisk undersøgelse).

Hvad er konsekvensen af at være falsk positiv?

Diagnostisk fejlklassifikation

Hvad er konsekvensen af at være falsk negativ?

Diagnostisk fejlklassifikation.

Hvad er risikoen for overdiagnostik?

Da PET-FDG kun tilbydes personer, der efter basal demensudredning fortsat er diagnostisk uafklarede, skønnes risikoen for overdiagnosticering generelt lav.

7. Bør man anvende dopamintransporter-scanning (DAT-SPECT) ved tvivl om, hvorvidt en patient har en demenssygdom indenfor Parkinsonspektret?

Baggrund for valg af spørgsmål

DAT-SPECT afbilder dopamintransportere i basalganglierne. Metoden anvendes især til differentiering mellem på den ene side Alzheimers sygdom og på den anden side Lewy body demens, demens ved Parkinsons sygdom og atypiske parkinsonsyndromer.

Population

Personer med kognitiv svækkelse, der mistænkes for at have en demenssygdom indenfor Parkinsonspektret, men hvor basal demensudredning ikke er tilstrækkelig til at stille diagnosen.

Sygdomme

Demenssygdomme indenfor Parkinsonspektret versus andre demenssygdomme.

Indextest

Dopamintransporter-scanning med anvendelse af ^{123}I -FP-CIT som radioligand

Referencestandard

Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri eller diagnose stillet ved post-mortem autopsi.

Hvilken rolle skal den nye test spille?

Add-on til basal demensudredning med strukturel scanning, blodprøver, systematisk vurdering af kognitivt funktionsniveau, m.v.

Hvad er konsekvensen af at være falsk positiv?

Diagnostisk fejlklassifikation

Hvad er konsekvensen af at være falsk negativ?

Diagnostisk fejlklassifikation

Hvad er risikoen for overdiagnostik?

Da DAT-SPECT kun tilbydes personer, der efter basal demensudredning fortsat er diagnostisk uafklarede, skønnes risikoen for overdiagnosticering generelt lav.

8. Bør man anvende neuropsykologisk undersøgelse ved tvivl om, hvorvidt der foreligger MCI eller demens?

Baggrund for valg af spørgsmål

Neuropsykologisk undersøgelse kan bidrage til at skelne mellem normal aldersbetinget kognitiv svækkelse og MCI samt mellem MCI og demens. Begrebet 'neuropsykologisk undersøgelse' er ikke helt entydigt defineret. I den britiske NICE-SCIE guideline (2007) skelnes mellem på den ene side en kort kognitiv vurdering (fx MMSE, urskivetest, GPCOG) og på den anden side en neuropsykologisk undersøgelse (CAMCOG-R, RBANS, CERAD), der som regel foretages af en specialist.

Population

Personer, der har gennemgået basal demensudredning, men hvor der fortsat er tvivl om, hvorvidt der foreligger MCI eller demens.

Indextest

Neuropsykologisk undersøgelse målrettet vurdering af kognitiv svækkelse hos ældre

Referencestandard

Klinisk konsensusdiagnose stillet ved en demensudredningsenhed af speciallæger i neurologi, psykiatri og/eller geriatri eller diagnose stillet ved post-mortem autopsi.

Hvilken rolle skal den nye test spille?

Add-on til basal demensudredning med strukturel scanning, blodprøver, systematisk vurdering af kognitivt funktionsniveau, m.v.

Hvad er konsekvensen af at være falsk positiv?

Negative psykiske konsekvenser af en fejlagtig MCI- eller demensdiagnose. Eventuelt overflødig behandling med kolinesterasehæmmere.

Hvad er konsekvensen af at være falsk negativ?

Manglende tilbud om rådgivning, behandling og støtteforanstaltninger.

Hvad er risikoen for overdiagnostik?

Da neuropsykologisk undersøgelse kun tilbydes personer, der efter basal demensudredning fortsat er diagnostisk uafklarede, skønnes risikoen for overdiagnosticering generelt lav.

17 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Ved evidens vælges en af de første fire typer af anbefalinger. Er der ikke fundet evidens vælges i stedet en god praksis anbefaling.

De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Der er således følgende fire typer af anbefalinger:

Stærk anbefaling for ↑↑

Ordlyd: *Giv/brug/anvend...*

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.
- Stor gavnlige effekt og ingen eller få skadevirkninger.
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Ordlyd: *Overvej at...*

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling for intervention en, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag/betinget anbefaling for:

- Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.
- Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.
- Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.
- Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Ordlyd: *Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...*

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage/betingede anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.
- Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.
- Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.
- Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...*

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling imod, når der er der er høj tiltro til, der viser, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

- Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.
- Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.
- Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen

For yderligere beskrivelse af de forskellige evidensbaserede anbefalinger se venligst: <http://www.gradeworkinggroup.org>

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

God praksis ✓

For:

Det er god praksis at...

Imod:

Det er ikke god praksis at...

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

Det er god praksis at undlade at...

Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at...

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. En anbefaling om god praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de er stærke eller svage.

18 - Søgebeskrivelse og evidensvurderinger

Søgebeskrivelse - NKR for diagnostik af MCI og demens

Litteratursøgning til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til Metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i Metodehåndbogen. Søgningerne er foretaget ved Søgningsspecialist Birgitte Holm Petersen i samarbejde med fagkonsulent Kasper Jørgensen fra Nationalt Videnscenter for Demens, Rigshospitalet. . Søgeprotokollerne med søgestrategier for de enkelte databaser er tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: www.sst.dk

Der er foretaget tre systematiske søgninger: 1) en søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines 2) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og meta-analyser) 3) en opfølgende søgning efter supplerende primærlitteratur. Søgningerne er foretaget i perioden 25. september 2017 til 12. marts 2018.

Generelle søgetermer

Engelske: Dementia, Alzheimer's disease

Danske: Demens, dementia, Alzheimers sygdom

Norske: Demens, dementia, Alzheimers sykdom

Svenske: Demens, dementia, Alzheimers sjukdom

Tysk: Demenz, Alzheimers

For de opfølgende søgninger er der søgt med individuelle søgetermer for hvert PICO-spørgsmål, se søgestrategierne i pågældende søgeprotokoller.

Generelle søgekriterier

Publikations år: Sidste 10 år, (2007-2017)

Population: Voksne fra og med 18 år

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: Guidelines, clinical guidelines, practical guidelines, MTV, systematiske reviews, metaanalyser, randomiserede studier, kontrollerede kliniske studier

Guidelines-søgningen

Den systematiske søgning efter kliniske retningslinjer, guidelines og MTV'er blev foretaget i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse (USA), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), CRD/HTA database, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Kunnskapssenteret (Norge), Helsebiblioteket (Norge), Center for Kliniske Retningslinjer (Danmark), samt Medline, Embase, PsycInfo og Cinahl.

Opfølgende søgninger

De opfølgende søgninger på sekundær og primær litteratur er foretaget i databaserne Medline, Embase, Psycinfo og The Cochrane Library

Søgeprotokoller (i høringsversionen ligger er søgeprotokollerne som pdf filer)

- Guidelines
- Sekundærlitteratur
- Primærlitteratur

- AGREE-vurderinger
- AMSTAR-vurderinger
- RevMan-filer med risiko for bias-vurderinger og beskrivelse af in- og ekskluderede studier
- Flowcharts

19 - Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. NKR for diagnostik af MCI og demens består af følgende personer:

- Kristoffer Lande Andersen (formand), Sundhedsstyrelsen
- Lone Vasegaard, sygeplejerske, udpeget af Demenskoordinatorerne i Danmark
- Rikke Beese Dalby, afdelingslæge, udpeget af Dansk Neuroradiologisk Selskab
- John Brodersen, praktiserende læge, professor, udpeget af DSAM
- Ian Law, overlæge, professor, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin
- Katja Thomsen, afdelingslæge, udpeget af Dansk Selskab for Geriatri
- Gitte Rohr, overlæge, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- Steen Hasselbalch, overlæge, udpeget af Nationalt Videncenter for Demens
- Althea Larsen, klinisk psykolog, udpeget af Dansk Psykolog Forening
- Gry Møller Madsen, neuropsykolog, udpeget af Dansk Psykolog Forening

Fagkonsulenten, Kasper Jørgensen, her som en del af sekretariatet, jf. nedenfor, har været overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen og for at udarbejde udkast til retningslinjen til drøftelse i arbejdsgruppen.

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside www.sst.dk.

Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen. Referencegruppen er fælles for de tre NKR udgivet på demensområdet i 2018, henholdsvis NKR for diagnostik af MCI og demens, NKR for demens og medicin og NKR for forebyggelse og behandling af adfærdsforstyrrelser hos personer med demens.

Referencegruppen består af følgende personer:

- Anders Meinert Pedersen, lægefaglig direktør, udpeget af Region Syddanmark
- Charlotte Søderlund, chefkonsulent, udpeget af Sundheds- og Ældreministeriet
- Vibeke Schönwandt, demenskoordinator, udpeget af kommunerne
- Jesper Torp Nielsen, konsulent, udpeget af Region Nordjylland
- Dorte From, faglig konsulent, udpeget af Socialstyrelsen
- Ann Vilhelmsen, konsulent, udpeget af Danske Regioner
- Louise Dybdal, konsulent, udpeget af KL
- Rikke Hamfeldt, seniorkonsulent, udpeget af Ældresagen
- Mette Møllebæk Petersen, afdelingssygeplejerske, udpeget af Region Hovedstaden
- Eva Berthou, overlæge, udpeget af Region Sjælland
- Hanne Gottrup, overlæge, udpeget af Region Midtjylland

Sekretariat

Sekretariatet for begge grupper:

- Maria Herlev Ahrenfeldt, projektleder, Sundhedsstyrelsen
- Kasper Jørgensen, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Britta Tendal, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Birgitte Holm Petersen, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen

Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for diagnostik af MCI og demens har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

- Demenskoordinatorer i Danmark
- Dansk Selskab for Geriatri

- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Nationalt Videncenter for Demens
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Danske Patienter (Alzheimerforeningen)
- Dansk Neurologisk Selskab
- Dansk Radiologisk Selskab
- Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin
- Danske Regioner, herunder regionerne
- KL
- Socialstyrelsen
- Ældre Sagen
- Sundhed – og Ældreministeriet

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Lars-Olof Wahlund, professor, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Huddinge, Sverige
- Knut Engedal, professor, Oslo Universitetssykehus, Norge

20 - Forkortelser og begreber

^{11}C -PiB-PET	Amyloidbindende radioligand af typen Pittsburgh compound-B
^{123}I -FP-CIT	Radioligand baseret på ^{123}I -N-(3-fluoropropyl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) nortropane
^{18}F -FDG PET	PET-scanning med radioligand baseret på glukoseanalogen fluorodeoxyglucose (F^{18})
^{18}F -florbetaben	Amyloidbindende radioligand
^{18}F -florbetapir	Amyloidbindende radioligand
^{18}F -flutemetamol	Amyloidbindende radioligand
AA	Alzheimers Association
ADL	Activities of daily living
Amyloid- β_{1-42}	CSV-baseret biomarkør; variant af beta-amyloid med 42 aminosyrer
CI	Confidence interval; konfidensinterval
COSMIN	Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments
CSV	Cerebrospinalvæske; rygmarvsvæske
CT-scanning	Computer tomografi scanning (en røntgenundersøgelse)
Cutoff	Tærskelværdi
DAD	Disability Assessment for Dementia
DAT-SPECT	Dopamintransporter-scanning baseret på single-photon emission computed tomography
EEG	Elektroencefalografi
Episodisk hukommelse	Specifikke, personlige erindringer knyttet til tid og sted
FAQ IADL	Functional Activities Questionnaire; Functional Assessment Questionnaire
fosfor-tau	CSV-baseret biomarkør; hyperfosforileret tau
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IADL	Instrumental activities of daily living
Katz Index	Instrument til vurdering af ADL
Lawton & Brody Scale	Instrument til vurdering af ADL

MCI	Mild cognitive impairment
Mixed dementia	Demensstilstand med både Alzheimerpatologi og cerebrovaskulær patologi
MMSE	Mini-Mental Status Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MR-scanning	Magnetisk resonans scanning
MTA	Medial temporallapsatrofi
NIA	The National Institute of Aging
NPH	Normaltrykshydrocephalus
PET	Positron emissions tomografi
QUADAS	Quality assessment of diagnostic accuracy studies
RUDAS	The Rowland Universal Dementia Assessment Scale
SDH	Subduralt hæmatom
Semantisk viden	Almen viden
Sensitivitet	Antal sandt positive/antal 'syge'. Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Sensitivitetsanalyse	Undersøgelse af en matematisk models afhængighed af, hvor nøjagtigt parametrene er bestemt
Specificitet	Antal sandt negative/antal 'raske'. Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Tau	CSV-baseret biomarkør; et protein der stabiliserer mikrotubuli

Referencer

[1]

[2]

[3] Søgeprotokol NKR 54 DMCI guidelines.

[4] Søgeprotokol for NKR54 DMCI sekundær litteratur.