

Nya kriterier för Alzheimers sjukdom

Användning av biomarkörer ger tidigare och mer precis diagnos

MIIA KIVIPELTO, leg läkare, docent, universitetslektor
ALINA SOLOMON, leg läkare, med dr
VESNA JELIC, leg läkare, med dr
DAG AARSLAND, leg läkare, professor
GUNILLA JOHANSSON, sjukgymnast, forskningskoordinator

NIELS ANDREASEN, leg läk, med dr
BENGT WINBLAD, leg läkare, professor
 b.winblad.kaspac@nvs.ki.se
 samtliga Karolinska institutets Alzheimercentrum och geriatriska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Den 19 april 2011 publicerades förslag på nya kriterier och riktlinjer för preklinisk Alzheimers sjukdom [1], lindrig kognitiv svikt (mild cognitive impairment, MCI) orsakad av alzheimer [2] och demens orsakad av alzheimer [3] (Tabell I). Dessa nya kriterier publicerades online i den amerikanska tidskriften *Alzheimers & Dementia*, som är den officiella tidskriften från Alzheimer Association. Kriterierna publicerades av tre expertgrupper organiserade av Alzheimer Association och National Institute of Aging i USA. De nya riktlinjerna kan sägas vara en uppdatering av de kriterier McKhann et al publicerade 1984 [4], framför allt genom att man inkluderat användning av biomarkörer i kriterierna. Liknande kriterier publicerades av en grupp huvudsakligen europeiska författare [5].

Biomarkörer introduceras

I dagens läge ställs alzheimerdiagnosen oftast först när tydliga kognitiva problem föreligger som leder till försvärade av dagliga aktiviteter (ADL). De nya kriterierna speglar den utveckling som skett under 27 år och betonar framför allt att alzheimer har en lång preklinisk fas och att de patologiska förändringarna startar långt innan de kliniska symtomen uppträder.

Den basala och kliniska forskningen har gett oss ökad insikt i sjukdomens patogenes. Med hjälp av modern teknologi kan man nu med PET-kamera visualisera betaamyloidinlagring i hjärnan i olika faser av sjukdomen. Genom studier av likvor (cerebrospinalvätska) kan man också se de för alzheimer typiska förändringarna av betaamyloid och tau. Vid MRI-undersökning kan man identifiera atrofi av hippocampus och temporalloben. De nya riktlinjerna inkluderar användning av dessa biomarkörer, framför allt i forskningssyfte. Svenska forskare, bl a Kaj Blennow, Agneta Nordberg och Lars-Olof Wahlund, har varit starkt bidragande till framtagandet av dessa nya biomarkörer. Det behöver understrykas att preklinisk alzheimer än så länge bara rekommenderas för forskning. Övriga icke-validerade kriterier kommer troligen snabbt att omsättas i klinisk praxis.

Klinisk nytta

Frågan är om dessa nya diagnostiska kriterier kan vara till hjälp i vår dagliga praktiska verksamhet redan i dag. Det är vår uppfattning att det i en något mer avancerad fas av alzheimer

är relativt enkelt att ställa en klinisk diagnos utan omfattande studier med biomarkörer. Den största kliniska nyttan av att addera biomarkörer kommer när vi alltmer vill skjuta diagnostiken till prealzheimerstadiet, där ännu inga kliniska symtom föreligger och som hjälp för att differentiera mellan olika demenstyper.

Det måste redan nu framhållas att kriterierna inte är validerade i prospektiva kliniska studier, och standardisering av olika metoder saknas. Vi saknar också kunskap om variation med ålder. Med stigande ålder minskar sambandet mellan alzheimerpatologi och kliniska symtom, och alzheimer hos äldre är troligen en mer komplex och heterogen sjukdom än hos yngre. Med tanke på att 75 procent av dementa är över 75 år är det viktigt att inkludera en representativ grupp av äldre personer för framtida studier av biomarkörer.

Konsekvenser av allt tidigare diagnos

Konsekvenserna av allt tidigare diagnos är inte tydliggjord. Ur ett samhällsperspektiv innebär naturligtvis en stor grupp av individer som med stor sannolikhet utvecklar alzheimer extra krav på vår hälso- och sjukvård – finns det personella och ekonomiska resurser till detta?

Det föreligger inga säkra epidemiologiska data om hur stor MCI- eller prealzheimergruppen är. Naturligtvis uppstår också etiska problem genom att individer får en diagnos som oror patienten och anhöriga utan att vi har botande läkemedel. Hur ska dessa personers oro bemötas? Vad innebär detta från försäkringssynpunkt?

Genom att inkludera biomarkörer kan vi förhoppningsvis tidigt hitta individer som har ökad risk att utveckla kognitiv försämring orsakad av alzheimer. Detta kan tidigarelägga diagnostiken och behandlingen, något som är mycket viktigt då vi i framtiden kommer att få fram nya sjukdomsmodifierande läkemedel. Det pågår en intensiv utveckling av nya läkemedel,

■ **sammanfattat**

Förslag till nya kriterier för olika stadier av Alzheimers sjukdom har (efter 27 år!) publicerats.
De nya riktlinjerna inkluderar användning av nya biomarkörer och ger oss möjlighet att ställa diagnosen »preklinisk alzheimer« relativt långt innan de kliniska symtomen uppträder. Den nya diagnosen preklinisk alzheimer rekommenderas för närvarande endast för forskning.
För närvarande saknas sjukdomsmodifierande behandling för alzheimer. Att ställa

diagnosen preklinisk alzheimer på en frisk person, om än bara i forskning, blir därför en stor etisk fråga.
En annan aspekt är hur hälso- och sjukvårdsapparaten klarar att utreda och ta hand om alla »nya« patienter.
Vår slutsats är att kriterierna behöver valideras, men de kommer utan tvekan att leda till en tidigare och mer precis diagnos och dessutom vara till stor nytta när vi förhoppningsvis får nya sjukdomsmodifierande läkemedel.

TABELL 1. De nya diagnostiska kriterierna för Alzheimers sjukdom identifierar tre faser av sjukdomen

Sjukdomsfas	Symtom	Praktiska implikationer
Preklinisk alzheimer	Mätbara förändringar i biomarkörer som indikerar de allra tidigaste tecknen av sjukdomen innan kliniska symtom uppträder, dvs hos asymtomatiska individer.	I dagens läge finns inga diagnostiska kriterier för den här fasen. De nya riktlinjerna beskriver en forskningsagenda som hjälp för att bättre identifiera denna fas.
Lindrig kognitiv svikt (MCI) orsakad av alzheimer	Lindrig försämring av minnesfunktioner och/eller andra kognitiva funktioner som objektivt kan mätas men som ännu inte påverkar de dagliga aktiviteterna (lindriga problem kan finnas med komplexa aktiviteter). Biomarkörer som tillägg.	Biomarkörer kan i framtiden hjälpa till att identifiera patienter med alzheimerpatologi som ska följas upp och behandlas.
Demens orsakad av alzheimer	Minnesproblem och andra kognitiva och beteendemässiga symtom som påverkar dagliga aktiviteter. Minnesproblemen behöver inte alltid vara det centrala. Biomarkörer som eventuellt tillägg.	Sannolik alzheimerdiagnos kan ställas kliniskt utan biomarkörer. Biomarkörer kan bidra till ökad diagnostisk säkerhet i vissa fall.

inte enbart baserade på den dominerande betaamyloidhypotesen. Utvecklingen av nya biomarkörer baserade på andra orsakande faktorer som inflammation, oxidativ stress, mitokondrieskada och synapsskada måste gå hand i hand med läkemedelsutvecklingen mot dessa mekanismer [6]. Med tanke på att alzheimer är en av de största folksjukdomarna finns också ett stort behov av mindre invasiva och mer lättillgängliga biomarkörer.

Det är viktigt att man parallellt driver både prospektiva kliniska och epidemiologiska studier för att validera biomarkörernas diagnostiska och prognostiska säkerhet samt för att övervaka trender i prevalensen och incidensen av kognitiv svikt i befolkningen.

Möjligheten till tidig behandling är positiv

Vi är naturligtvis positiva till att förhoppningsvis inom en snar framtid kunna diagnostisera alzheimer prekliniskt med hjälp av biomarkörer. Detta gör att vi då kan sätta in farmakologisk och icke-farmakologisk behandling innan de kliniska symtomen debuterar. Dessa tankar ligger i linje med att vi redan i dag behandlar många kroniska sjukdomar, såsom diabe-

»De nya kriterierna öppnar ett nytt perspektiv, där även icke-dementa individer kan få denna diagnos.»

tes, högt blodtryck och högt kolesterol (som också är riskfaktorer för alzheimer), baserat på test och mätningar innan kliniska symtom eller komplikationer uppstår.

Alzheimers sjukdom identifieras traditionellt med demenssyndrom. De nya kriterierna öppnar ett nytt perspektiv, där även icke-dementa individer kan få denna diagnos. Vi hoppas att det inte kommer att dröja ytterligare 27 år innan de diagnostiska kriterierna för alzheimer uppdateras på nytt. De publicerade kriterierna ska därför ses som ett »work in progress«.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Bengt Winblad är medförfattare till en kommentar i Lancet Neurology rörande kriterierna, ännu inte publicerad.*

REFERENSER

- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-9.
- Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et

al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9.

- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's

- Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280-92.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34:939-44.
 - Dubois B, Feldman HH, Jacova C,

Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6:734-46.

- Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol.* 2010;9:702-16.

Vad tycker du?

Skriv en läsarkommentar!

Alla artiklar kan kommenteras på Lakartidningen.se

Utmanande saklig

Läkartidningen