

- nassen DH, red. Handbook of research on educational communications and technology (2nd ed.). Mahwah, NJ Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 2004:813-28.
16. Wichmann-Hansen G, Mørcke AM, Eika B. Tidsregistrering: Hvordan bruger de studerende tiden i klinikken? Ugeskr Læger 2006;168:46-50.
 17. Holm-Petersen C, Hansen J, Vinge S. Medicinstuderende og yngre lægers valg af speciale. København: DSI Institut for Sundhedsvæsen, 2006.
 18. Collins A, Brown JS, Newman SE. Cognitive apprenticeship: teaching the craft of reading, writing and mathematics. Champaign, Illinois: Center for the Study of Reading, University of Illinois at Urbana-Champaign, 1987.
 19. Brown JS, Collins A, Duguid P. Situated cognition and the culture of learning. Educ Res 1989;18:32-42.
 20. Parnas J, Sass LA, Zahavi D. Rediscovering psychopathology: the epistemology and phenomenology of the psychiatric object. Schizophr Bull (Bp) 2013;39:270-7.
 21. Chur-Hansen A, Parker D. Is psychiatry an art or a science? Australas Psychiatry 2005;13:415-8.
 22. Stalmeijer RE, Dolmans DH, Snellen-Balendong HA et al. Clinical teaching based on principles of cognitive apprenticeship: views of experienced clinical teachers. Acad Med 2013;88:861-5.
 23. Københavns Universitet. Studieordning medicin, version forårssemesteret, 2014. [http://sund.ku.dk/uddannelse/vejledning-information/studieordninger/medicin-ka-2009-14.02.01.pdf](http://sund.ku.dk/uddannelse/vejledning-information/studieordninger/medicin/tidligere-kandidatstudieordninger/medicin-ka-2009-14.02.01.pdf) (30. maj 2014).
 24. Københavns Universitet. 2009-studieordningen for kandidatuddannelsen i medicin, version efterårssemesteret 2014. <http://sund.ku.dk/uddannelse/vejledning-information/studieordninger/medicin/medicin-ka-2009-14.09.01.pdf> (26. sep 2014).
 25. Studiaenævnet for medicin, Københavns Universitet. Mødereferat, 2013.
 26. http://sund.ku.dk/om-sund/organisation/raadnaevnudvalg/studienaevn/medicin/referater/Ref_05-13.pdf (26. sep 2014). (<https://skema.ku.dk/sund1415/reporting/textspreadsheet?objectclass=student+set&idtype=id&identifier=53091&t=SWSCUST2+student+set+textspreadsheet&days=1-7&weeks=1-52&periods=1-68&template=SWSCUST2+student+set+textspreadsheet>) (26. sep 2014).
 27. <http://kurser.ku.dk/course/smea09009e/2014-2015> (26. sep 2014).
 28. Larsen K, Bundgaard B, Steenberger A. Choktal: psykiatrien mangler mindst 150 speciallæger. Ugeskr Læger 2013;175:2222-3.

PET med amyloidligander bør ikke anvendes rutinemæssigt i tidlig diagnostik af Alzheimers sygdom – en gennemgang af et Cochranereview

Steen Gegers Hasselbalch

The Cochrane Collaboration har undersøgt den diagnostiske sikkerhed af positronemissionstomografi (PET) med det amyloidbindende sporstof ^{11}C -PIB (^{11}C -PIB-PET) for udvikling af Alzheimers demens hos personer med lette kognitive forstyrrelser (*mild cognitive impairment* (MCI)) [1]. I ni udvalgte studier med 274 personer med MCI fandt de en sensitivitet på 96% og en specificitet på 58% for udvikling af Alzheimers demens og konkluderer, at ^{11}C -PIB-PET ikke bør anvendes til dette formål i almindelig klinisk rutine.

Konklusionen er ikke overraskende, og resultaterne skyldes ikke tekniske svagheder ved ^{11}C -PIB-PET-metoden, men snarere kompleksiteten i udviklingen af Alzheimers demens. Ved den seneste revision af de diagnostiske kriterier for Alzheimers sygdom [2, 3] lægges der vægt på, at Alzheimers demens er en demenstilstand, som er opstået på baggrund af Alzheimers sygdom (patologien). Diagnosen er stadig klinisk, dvs. at den kan stilles uden brug af biomarkører, men ved behov for at øge den diagnostiske sikkerhed anbefales brugen af supplerende biomarkører. MCI er et syndrom med mangearartet ætiologi, hvor der er objektive tegn på påvirkning af ét eller flere kognitive domæner, men personen har kun lette funktionstab i hverdagen og opfylder ikke kriterierne for demens [3, 4]. De lette kognitive vanskelig-

heder kan skyldes Alzheimers sygdom og risikoen for udvikling af Alzheimers demens hos personer med MCI er øget til 10-15% om året [4]. Depression, anden psykisk sygdom samt brug af alkohol og visse medikamenter kan eksempelvis medføre lette kognitive forstyrrelser, som ikke nødvendigvis forværres over tid. Derfor kan biomarkører for Alzheimers sygdom sandsynliggøre ætiologien bag MCI (dvs. MCI på grund af Alzheimers sygdom) og dermed adskille de personer, som har MCI, der over tid vil progrediere til Alzheimers demens, fra dem, som har MCI-syndromet af andre, ofte ikke neurodegenerative, årsager. Netop denne problemstilling har været udgangspunkt for den aktuelle Cochraneanalyse.

Patologien ved Alzheimers sygdom udvikler sig over årtier. I flere undersøgelser peges der samstemmende på, at proteinet amyloid-beta-1-42 ($\text{A}\beta_{1-42}$) ophober sig i hjernen som plaques, 20-25 år før symptomerne debuterer [5]. Årsagen til denne ophobning er ukendt, men man formoder, at den skyldes en kombination af genetiske faktorer og kardiovaskulære risikofaktorer, som med alderen nedsætter hjernens evne til at udskille $\text{A}\beta_{1-42}$. Senere ses der tab af synaptisk plasticitet, neuroinflammation, mitokondriedysfunktion og tab af synapser og neuroner, hvilket korrelerer til udviklingen af demenssymptomer (Figur 1). Når

EVIDENSBASERET MEDICIN

Nationalt Videnscenter for Demens, Neurologisk Afdeling, Neurocentret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2015;177:V11140610



ABSTRACT

¹¹C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)Shuo Zhang¹, Nadja Smailagic², Chris Hyde³, Anna H Noel-Storr⁴, Yemisi Takwoingi⁵, Rupert McShane⁴, Juan Feng⁶

1) Department of Neurology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang, China. 2) Institute of Public Health, University of Cambridge, Cambridge, UK. 3) Institute of Health Research, University of Exeter Medical School, University of Exeter, Exeter, UK. 4) Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK. 5) Public Health, Epidemiology and Biostatistics, University of Birmingham, Birmingham, UK. 6) Department of Neurology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang, China

Contact address: Shuo Zhang, Department of Neurology, Shengjing Hospital, China Medical University, 36 Shanhao Street, Shenyang, Liaoning, 110004, China. submission@126.com.

Editorial group: *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group.*

Publication status and date: *New, published in Issue 7, 2014.*

Review content assessed as up-to-date: *24 January 2014.*

Citation: Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R, Feng J. ¹¹C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD010386. DOI: 10.1002/14651858.CD010386.pub2.

BACKGROUND

According to the latest revised National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (now known as the Alzheimer's Association) (NINCDS-ADRDA) diagnostic criteria for Alzheimer's disease dementia, the confidence in diagnosing mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer's disease dementia is raised with the application of imaging biomarkers. These tests, added to core clinical criteria, might increase the sensitivity or specificity of a testing strategy. However, the accuracy of biomarkers in the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias has not yet been systematically evaluated. A formal systematic evaluation of the sensitivity, specificity, and other properties of positron emission tomography (PET) imaging with the ¹¹C-labelled Pittsburgh Compound-B (¹¹C-PIB) ligand was performed.

OBJECTIVES

To determine the diagnostic accuracy of the ¹¹C-PIB-PET scan for detecting participants with MCI at baseline who will clinically convert to Alzheimer's disease dementia or other forms of dementia over a period of time.

SEARCH STRATEGY

The most recent search for this review was performed on 12 January 2013. We

searched MEDLINE (OvidSP), EMBASE (OvidSP), BIOSIS Previews (ISIWeb of Knowledge), Web of Science and Conference Proceedings (ISIWeb of Knowledge), PsycINFO (OvidSP), and LILACS (BIREME). We also requested a search of the Cochrane Register of Diagnostic Test Accuracy Studies (managed by the Cochrane Renal Group). No language or date restrictions were applied to the electronic searches and methodological filters were not used so as to maximise sensitivity.

SELECTION CRITERIA

We selected studies that had prospectively defined cohorts with any accepted definition of MCI with baseline ¹¹C-PIB-PET scan. In addition, we only selected studies that applied a reference standard for Alzheimer's disease dementia diagnosis for example NINCDS-ADRDA or Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV) criteria.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

We screened all titles generated by electronic database searches. Two review authors independently assessed the abstracts of all potentially relevant studies. The identified full papers were assessed for eligibility and data were extracted to create two by two tables. Two independent assessors performed quality assessment using the QUADAS 2 tool. We used the hierarchical summary receiver operating characteristic (ROC) model to produce a summary ROC curve.

MAIN RESULTS

Conversion from MCI to Alzheimer's disease dementia was evaluated in nine studies. The quality of the evidence was limited. Of the 274 participants included in the meta-analysis, 112 developed Alzheimer's disease dementia. Based on the nine included studies, the median proportion converting was 34%. The studies varied markedly in how the PIB scans were done and interpreted. The sensitivities were between 83% and 100% while the specificities were between 46% and 88%. Because of the variation in thresholds and measures of ¹¹C-PIB amyloid retention, we did not calculate summary sensitivity and specificity. Although subject to considerable uncertainty, to illustrate the potential strengths and weaknesses of ¹¹C-PIB-PET scans we estimated from the fitted summary ROC curve that the sensitivity was 96% (95% confidence interval (CI) 87 to 99) at the included study median specificity of 58%. This equated to a positive likelihood ratio of 2.3 and a negative likelihood ratio of 0.07. Assuming a typical conversion rate of MCI to Alzheimer's disease dementia of 34%, for every 100 PIB scans one person with a negative scan would progress and 28 with a positive scan would not actually progress to Alzheimer's disease dementia. There were limited data for formal investigation of heterogeneity. We performed two sensitivity analyses to assess the influence of type of reference standard and the use of a pre-specified threshold. There was no effect on our findings.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Although the good sensitivity achieved in some included studies is promising for the value of ¹¹C-PIB-PET, given the heterogeneity in the conduct and interpretation of the test and the lack of defined thresholds for determination of test positivity, we cannot recommend its routine use in clinical practice. ¹¹C-PIB-PET biomarker is a high cost investigation, therefore it is important to clearly demonstrate its accuracy and standardise the process of the ¹¹C-PIB diagnostic modality prior to it being widely used.

den kliniske diagnose er usikker, ofte i tidlige tilfælde eller ved atypiske forløb eller symptomer, kan biomarkører øge den diagnostiske sikkerhed. Påvisning af ændringer i Aβ₁₋₄₂ i cerebrospinalvæsken (CSF) eller ophobning af amyloid i plaques ved ¹¹C-PIB-PET og påvisning af neurodegeneration ved tau og fosforyleret tau i CSF eller ved reduktion i glukoseoptagelsen ved PET (PET-FDG) bruges som supplerende undersø-

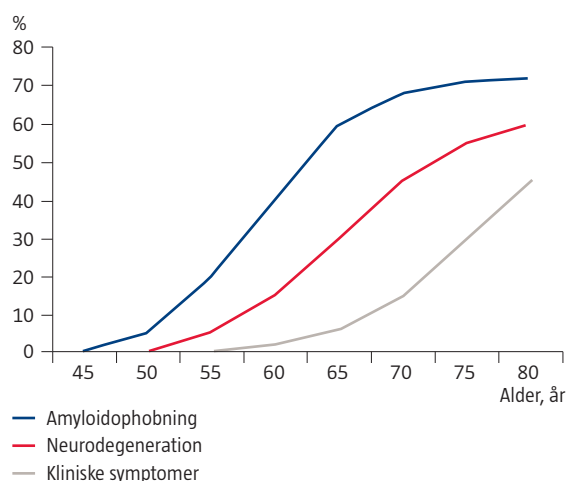
gelser og anerkendes som undersøgelser, der kan øge den diagnostiske sikkerhed [2]. Fordi Aβ₁₋₄₂ forekommer tidligt i forløbet, har der været stor fokus på at anvende denne biomarkør. Netop dette forhold er også biomarkørens svaghed: Man kan påvise amyloidophobning med ¹¹C-PIB-PET hos omkring en tredjedel af kognitivt fuldstændig velfungerende raske ældre [6]. Selvom risikoen for at få MCI og senere

Alzheimers demens er større blandt amyloidpositive, ved ingen i dag, om alle personer med amyloidophobning vil få Alzheimers demens, og udviklingen af denne tilstand vil hos mange kunne ske årtier efter påvisningen af amyloidophobning. Der er i dag symptomatisk behandling mod Alzheimers demens, men endnu ingen behandling, der kan bremse udviklingen af BSK p patologien, og der er ingen sikker evidens for at give den symptomatiske behandling til patienter med MCI. Påvisning af Alzheimerpatologi hos personer, hos hvem demenstilstanden endnu ikke har udviklet sig, skal derfor altid ses i en bredere klinisk sammenhæng. I øjeblikket vil påvisning af amyloidophobning hos en person med MCI være indiceret i særlige tilfælde, hvor klinikerne vurderer, at denne information vil ændre på opfølgning, behandling eller information til gavn for patienten.

Det er ikke overraskende, at forfatterne af Cochraneanalysen fandt en høj sensitivitet for ^{11}C -PIB-PET, idet størstedelen af dem, som over studierne opfølgningstid på 2-3 år fik klinisk Alzheimers demens, forventeligt vil have været positive for amyloidophobning. Givet den ovenfor beskrevne udvikling af Alzheimerpatologien er det heller ikke overraskende, at specificiteten for ^{11}C -PIB-PET er lav. Med en opfølgningstid på 2-3 år kan man kun forvente, at højst to tredjedele af patienterne med MCI og amyloidophobning i hjernen får klinisk Alzheimers demens [7], og dermed skyldes de 42% falsk positive fund muligvis blot, at en stor del af de amyloidpositive patienter med MCI endnu ikke har en demenstilstand. Cochraneanalysen bekræfter derfor, at påvisning af amyloidophobning ikke bør anbefales som en rutineundersøgelse hos patienter med MCI, idet resultatet i de fleste tilfælde ikke vil få meningsfulde konsekvenser for patienten. Dette er helt i tråd med de anbefalinger, som det amerikanske nuklearmedicinske selskab i samarbejde med den amerikanske Alzheimerforening udgav i 2013: PET for amyloidophobning i hjernen bør tilbydes personer som 1) har objektiv kognitiv dysfunktion, 2) hvor Alzheimerpatologi er en mulig årsag, men diagnosen er vanskelig at stille selv efter en grundig evaluering foretaget af eksperter, 3) hvor påvisning af amyloidophobning vil øge den diagnostiske sikkerhed, og 4) hvor denne påvisning får behandlingsmæssige konsekvenser [8].

Der er i Danmark et stort antal PET-skannere, som primært anvendes i onkologien, og med fremkomst af nye længerelevende og mindre kostbare ^{18}F -mærkede amyloidsporstoffer vil det potentielt være muligt at foretage skanning for amyloidophobning hos patienter i hele Danmark. Påvisning af ændringer i $\text{A}\beta_{1-42}$ i CSF er relativt udbredt, men metoden er mere invasiv og har i øjeblikket standardiserings-

FIGUR 1



Amyloidophobning i hjernen kan påvises, årtier før neurodegeneration og demenssymptomer udvikler sig.

problemer. Derfor er amyloidskanning potentielt en vigtig undersøgelse i udredning for demens, og med de rette indikationer øges den diagnostiske sikkerhed [9]. Skanning for amyloid hos personer, som endnu ikke har fået demenstilstanden, herunder patienter med MCI, bør derimod kun foretages, hvor man i samråd med patienten finder det afgørende at finde årsagen til de kognitive problemer, eller hvor man i særlige tilfælde vil forsøge behandling.

KORRESPONDANCE: Steen Gregers Hasselbalch, Nationalt Videnscenter for Demens, Neurologisk Afdeling, Neurocentret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: steen.gregers.hasselbalch@regionh.dk

ANTAGET: 13. maj 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Zhang S, Smailagic N, Hyde C et al. ^{11}C -PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010386.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H 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;7:263-9.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D 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;7:270-9.
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009;66:1447-55.
- Jack CR Jr, Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron* 2013;80:1347-58.
- Kantarci K, Lowe V, Przybelski SA et al. APOE modifies the association between $\text{A}\beta$ load and cognition in cognitively normal older adults. *Neurology* 2012;78:232-40.
- Nordberg A, Carter SF, Rinne J et al. A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:104-14.
- Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Alzheimers Dement* 2013;9:e106-9.
- Frederiksen KS, Hasselbalch SG, Hejl AM et al. Added diagnostic value of ^{11}C -PIB-PET in memory clinic patients with uncertain diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2012;2:610-21.