

Uppdatering av diagnostik för Amyloid-PET samt nytt underlag för markörer i cerebrospinalvätska

Vetenskapligt underlag till Socialstyrelsens nationella riktlinjer för
vård och omsorg vid demenssjukdom – uppföljning



STATENS BEREDNING FÖR
MEDICINSK OCH SOCIAL
UTVÄRDERING

Innehåll:

Vetenskapligt underlag för TÅ-rad 22 (12 sidor)

Vetenskapligt underlag för TÅ-rad 94 (54 sidor)

Litteraturöversikt, Nationella riktlinjer – demens

Vetenskapligt underlag för TÅ-rad 22

Tillstånd: Misstänkt demenssjukdom, efter basal demensutredning där diagnos inte fastställts

Åtgärd: Amyloid-PET

Författare

Ämnesexpert: Irina Savitcheva

SBU:s kansli: Göran Bertilsson och Pernilla Videhult Pierre vid uppdatering, Lotta Ryk vid första sökningen

Innehållsförteckning

Sammanfattning av resultat och kommentar	2
Metodbeskrivning.....	4
Resultatredovisning, litteratursökning och urval.....	6
Resultatredovisning	6
Resultatredovisning, underlag och effekter	6
Bilaga 1. Sökdokumentation	8
Bilaga 2. Referenser som granskats i fulltext.....	10
Bilaga 3. Tabell över inkluderade studier.....	12

Sammanfattning av resultat och kommentar

Frågeställning

Vilken är den diagnostiska tillförlitligheten av funktionell hjärnabbildning med positronemissionstomografi efter tillförsel av biomarkör för spårning och mätning av amyloidplack (amyloid-PET), när den används för att diagnostisera Alzheimers sjukdom hos personer där oklarheter om diagnos kvarstår efter basal utredning av demenssjukdom?

Urval av litteratur

Efter systematisk litteratursökning i PubMed och Cochrane Library har vi gått igenom 723 referenser i sammanfattning och 33 i fulltext. En primärstudie togs med i underlaget (Tabell 1, Bilaga 3). Exkluderade artiklar som lästs i fulltext och exklusionsorsak presenteras i Bilaga 2.

Underlaget

En studie har undersökt om amyloid-PET (11C-Pittsburgh compound B (11C-PiB)) kan förutsäga eller bekräfta Alzheimers sjukdom vid lindrig kognitiv störning (mild cognitive impairment, MCI). Författarna jämförde en visuell analysmetod med en fullt automatiserad analysmetod. I studien inkluderades 28 individer varav 9 utvecklade Alzheimers sjukdom, 2 frontotemporal demens och 1 demens av okänt ursprung. Medelåldern var 67,1 år och uppföljningstiden var i medeltal 2,6 år.

Vilken diagnostisk träffsäkerhet har åtgärden?

Sammanfattande bedömning

Det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet är *otillräckligt* avseende diagnostisk tillförlitlighet av amyloid-PET, när den används för att förutsäga eller diagnostisera Alzheimers sjukdom hos personer med MCI. Bedömningen grundar sig på att resultaten är hämtade från endast en liten studie med medelhög kvalitet.

Resultatredovisning, diagnostisk träffsäkerhet

- *Alzheimers sjukdom mot MCI fullt automatiserad:*
Sensitivitet: 100 % (95 % KI, 66 till 100)
Specificitet: 58 % (95 % KI, 34 till 80)
- *Alzheimers sjukdom mot MCI visuell:*
Sensitivitet: 100 % (95 % KI, 66 till 100)
Specificitet: 53 % (95 % KI, 29 till 76)
- *Alzheimers sjukdom mot MCI fullt automatiserad:*
positivt prediktivt värde: 0,50
negativt prediktivt värde: 1
noggrannhet: 0,68
- *Alzheimers sjukdom mot MCI visuell:*
positivt prediktivt värde: 0,53
negativt prediktivt värde: 1
noggrannhet: 0,71

Saknas någon information i studien?

Nej

Kommentar

Positronemissionstomografi (PET) med amyloid-ligand används för att påvisa förekomsten av beta-amyloid-plack i hjärnan vid Alzheimers sjukdom (AD). Metoden används i klinisk praxis och idag finns det tre substanser som är godkända av europeiska läkemedelsmyndigheten EMA och USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet FDA för kliniskt bruk vid oklara fall av MCI och misstänkt AD. Undersökningen görs framför allt i syfte att utesluta AD vid negativa PET-fynd. Tillgång till amyloid-PET finns på några sjukhus i Sverige. Trots att det saknas säkra vetenskapliga underlag med kliniskt relevanta studier (endast en studie) för att generellt rekommendera användning av metoden inom demensdiagnostiken, bedöms metoden som lovande i komplicerade diagnostiska fall, till exempel vid icke-tillgängliga cerebrospinalvätskeprov (CSF-prov) eller vid oklara CSF-värden.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken är den diagnostiska tillförlitligheten av funktionell hjärnabbildning med positronemissionstomografi efter tillförsel av biomarkör för spårning och mätning av amyloidplack (amyloid-PET), när den används för att diagnostisera Alzheimers sjukdom hos personer där oklarheter om diagnos kvarstår efter basal utredning av demenssjukdom?

Urvalskriterier för litteraturöversikt

Frågeställningen uppställd som urvalskriterier enligt PICOS:

Population	Misstänkt demenssjukdom, där oklarheter om specifik demensdiagnos kvarstår efter en basal utredning <ul style="list-style-type: none">• Utredningen sker i specialistvård
Indextest	Funktionell hjärnabbildning med positronemissionstomografi efter tillförsel av biomarkör för spårning och mätning av amyloidplack (amyloid-PET)
Referenstest	Diagnos av <i>Alzheimers sjukdom</i> baserad på fastställda kliniska kriterier
Outcome (utfall)	<i>Differentialdiagnostik av Alzheimers sjukdom mot annan demenssjukdom</i> <ul style="list-style-type: none">• Sensitivitet och specificitet• Prediktiva värden
Studiedesign	Studier med eller utan jämförelsegrupp (tvärsnittsstudier, kohortstudier eller randomiserade studier) som utförts i syfte att utvärdera testets diagnostiska tillförlitlighet
Övrigt	<i>Språkavgränsning:</i> Studier som publicerats på engelska eller ett skandinaviskt språk <i>Tidsavgränsning:</i> Publikationer publicerade från år 2005 <i>Urvalshierarki:</i> <ol style="list-style-type: none">1) I första hand en sammanfattning av primärstudier i en systematisk översikt2) I andra hand primärstudier eller, när en systematisk översikt finns, eventuell komplettering av data med senare publicerade primärstudier

Litteratursökning

Litteratursökningarna i PubMed och Cochrane Library utfördes med sista uppdatering den 13 mars 2017. Påträffade referenser sparades ned i ett EndNote-bibliotek (Bilaga 1).

Gallring

Gallring av påträffade referenser genomfördes i två steg:

- 1) Samtliga referenser lästes i sammanfattning av två granskare som oberoende av varandra bedömde deras relevans för litteraturöversikten. Granskarna jämförde därefter sina resultat och fattade ett gemensamt beslut om urval till nästa steg. Sammanfattningar av studier som bedömdes avvika från urvalskriterierna exkluderades från ytterligare granskning, men

sammanfattningar av studier som bedömdes uppfylla, eller kanske uppfylla, urvalskriterierna beställdes hem i fulltext.

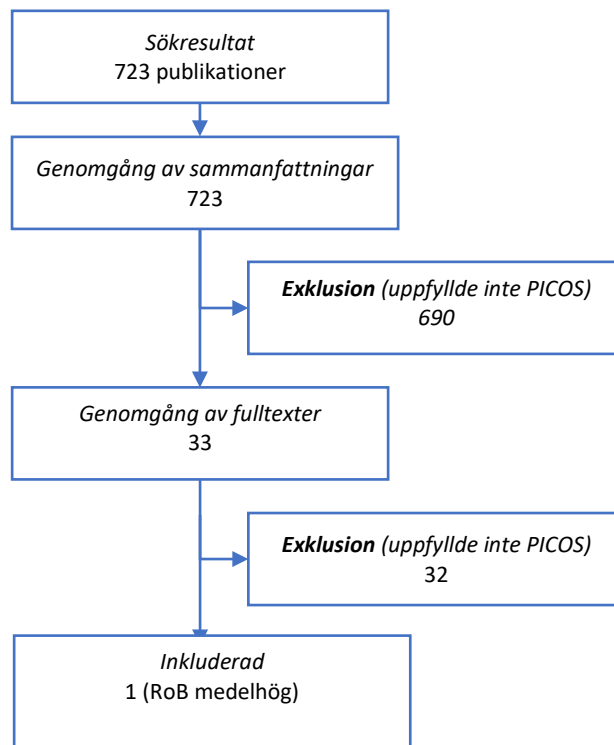
- 2) Samtliga studier som inkluderats för granskning i fulltext lästes även de av två granskare som oberoende av varandra bedömde relevansen för litteraturoversikten. Därefter jämförde de sina resultat och fattade ett gemensamt beslut om inklusion till litteraturoversikten. Studier som uppfyllde urvalskriterierna inkluderades för kvalitetsgranskning medan studier som avvek från urvalskriterierna exkluderades från ytterligare granskning.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Sökresultat, gallring

Sökningen genererade 723 sökträffar som sparades ner för genomgång (sökdatum fram till 2017-03-13). Totalt 33 artiklar granskades i fulltext. Efter genomläsning av studierna i fulltext exkluderades 32 från litteraturoversikten på grund av att de avvek från urvalskriterierna (Bilaga 2).

Figur över gallring och urval



Resultatredovisning

Litteratursökningen genererade 723 sökträffar som överensstämde med frågeställningen. En av studierna kunde inkluderas. Studien bedömdes ha medelhög risk för systematiska fel.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

Grimmer och medarbetare [1] undersökte diagnostisk tillförlitlighet av amyloid-PET (11C-PiB) för att förutsäga utvecklingen av Alzheimers sjukdom hos patienter som diagnostiserats med MCI. Studien, som utfördes i Tyskland, bestod av 28 patienter med misstanke om begynnande demens. Individerna, varav 50 procent var kvinnor, uppfyllde standardiserade diagnostiska kriterier för MCI samt måste ha uppnått 0,5 på en klinisk demensbetygs skala. Vid uppföljningen hade 9 individer utvecklat Alzheimers sjukdom, 2 individer frontotemporal demens och 1 individ demens av okänt ursprung. Medelåldern var 67,1 år och uppföljningstiden var i medeltal 2,6 år. Alzheimers fastställdes enligt McKhann et al (2011).

De utfall som undersökts

I studien presenteras resultat av prediktiva värden vid visuell eller helt automatiserad analysmetod (Tabell 1, Bilaga 3).

Underlagets kvalitet

Vi har bedömt risk för bias som medelhög i studien som ingår i underlaget.

Tabell 1. Summering av effekt och evidensstyrka

Alzheimer's Disease

Utfallsmått Jämförelse	N studier och studietyp N deltagare	Effekttestimat (KI 95%)	Kommentar
Diagnostisk tillförlitlighet MCI-AD mot MCI-stabil	1 studie Prospektiv kohort n=28	<u>Alzheimers sjukdom mot MCI fullt automatiserad:</u> Sensitivitet: 100 % (95 % KI, 66 till 100) Specificitet: 58 % (95 % KI, 34 till 80) <u>Alzheimers sjukdom mot MCI visuell:</u> Sensitivitet: 100 % (95 % KI, 66 till 100) Specificitet: 53 % (95 % KI, 29 till 76) <u>Alzheimers sjukdom mot MCI fullt automatiserad:</u> positivt prediktivt värde: 0,50 negativt prediktivt värde: 1 noggrannhet: 0,68 <u>Alzheimers sjukdom mot MCI visuell:</u> positivt prediktivt värde: 0,53 negativt prediktivt värde: 1 noggrannhet: 0,71	

Bilaga 1. Sökdokumentation

Cochrane Library via Wiley 26 Nov 2015 [uppdatering 13 Mar 2017] (CDSR, DARE & CENTRAL)

Title: Rad 22

Search terms	Items found
Population: Personer med misstänkt demenssjukdom (som uppsöker primärvården)	
MeSH descriptor: [Cognition Disorders] explode all trees	2938
MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	3993
"mild cognitive" or dementia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5872
1-3 (OR)	9763
Index test: Hjärnbildning med amyloid-PET	
"Amyloid-β positron emission tomography" or amyloid-PET:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees	1075
"Positron Emission Tomography" or "PET Scan":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2361
6 OR 7	2361
MeSH descriptor: [Amyloid beta-Peptides] explode all trees	120
"Amyloid beta Peptides" or "Alzheimer's ABP" or "Alzheimer ABP" or "Alzheimer's Amyloid Fibril Protein" or "Amyloid AD-AP" or "Amyloid AD AP" or "beta-Amyloid Protein" or "Amyloid beta-Protein" or "Amyloid Protein A4" or "Alzheimer beta-Protein" or "Amyloid beta-Peptide":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	220
9 OR 10	220
8 AND 11	32
12 OR 5	32
Combined sets	
4 AND 13 Publication Year from 2005	CDSR/0[0] DARE/0[0] Central/1 8[49] CRM/ HTA/1[0] EED/

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

= Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

PubMed via NLM 26 Nov 2015[uppdateringssökning 13 Mars 2017]

Title: Rad 22

Search terms	Items found
Population: Personer med misstänkt demenssjukdom (som uppsöker specialistvården)	
((("Mild Cognitive Impairment"[Mesh]) OR ((mild cognitive[tiab] OR mild cognitive[ot] NOT medline[sb]))) OR ("Dementia/diagnosis"[Mesh]) OR ((dementia[tiab]) NOT medline[sb]))	62987
Index test: Hjärnabbildning med amyloid-PET	
Amyloid- β positron emission tomography[tiab] OR amyloid-PET[tiab] OR amyloid-PET[ot]	197
("Positron-Emission Tomography"[Mesh]) OR ((Positron Emission Tomography[tiab] OR PET Scan[tiab]) NOT medline[sb])	43406
((("Amyloid beta-Peptides"[Mesh] OR "Amyloid beta-Peptides"[nm])) OR ((Amyloid beta Peptides[tiab] OR Alzheimer's ABP[tiab] OR Alzheimer ABP[tiab] OR Alzheimer's Amyloid Fibril Protein[tiab] OR Amyloid AD-AP[tiab] OR Amyloid AD AP[tiab] OR beta-Amyloid Protein[tiab] OR Amyloid beta-Protein[tiab] OR Amyloid Protein A4[tiab] OR Alzheimer beta-Protein[tiab] OR Amyloid beta-Peptide[tiab]) NOT medline[sb]))	21606
3 AND 4	573
2 OR 5	729
Combined sets	
1 AND 6 Filters activated: Publication date from 2005/01/01	556
1 AND 6 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2005/01/01	15
1 AND 6 Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2005/01/01	6

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Bilaga 2. Referenser som granskats i fulltext

Lista över de referenser som bedömts för urval till litteraturoversikten i fulltext, samt ett skäl till exklusion från litteraturoversikten (det kan finnas fler skäl till exklusion än det nedan angivna).

Inkluderade

1. Grimmer, T., et al. Visual Versus Fully Automated Analyses of 18F-FDG and Amyloid PET for Prediction of Dementia Due to Alzheimer Disease in Mild Cognitive Impairment, 2016. *J Nucl Med* 57(2): p. 204-207.

Exkluderade

Artikel	Exklusion
Akhtar, R. S., S. X. Xie, L. Brennan, M. J. Pontecorvo, H. I. Hurtig, J. Q. Trojanowski, D. Weintraub and A. D. Siderowf. Amyloid-Beta Positron Emission Tomography Imaging of Alzheimer's Pathology in Parkinson's Disease Dementia. <i>Mov Disord Clin Pract</i> , 2016. 3(4): p. 367-375.	Populationen överensstämmer inte med PICOS
Barthel, H., et al., Cerebral amyloid-beta PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. <i>Lancet Neurol</i> , 2011. 10(5): p. 424-35.	Populationen överensstämmer inte med PICOS
Bensaidane, M. R., et al. Clinical Utility of Amyloid PET Imaging in the Differential Diagnosis of Atypical Dementias and Its Impact on Caregivers. 2016. <i>J Alzheimers Dis</i> 52(4): p. 1251-1262.	Populationen överensstämmer inte med PICOS
Berti, V., et al., Early detection of Alzheimer's disease with PET imaging. <i>Neurodegener Dis</i> , 2010. 7(1-3): p. 131-5.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Beta amyloid imaging with positron emission tomography (PET) for evaluation of suspected Alzheimer's disease or other causes of cognitive decline. <i>Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ</i> , 2013. 27(5): p. 1-4.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Bloudek, L.M., et al., Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. <i>J Alzheimers Dis</i> , 2011. 26(4): p. 627-45.	Interventionen överensstämmer inte med PICOS
Boccardi, M., et al. Assessment of the Incremental Diagnostic Value of Florbetapir F 18 Imaging in Patients With Cognitive Impairment: The Incremental Diagnostic Value of Amyloid PET With [18F]-Florbetapir (INDIA-FBP) Study, 2016. <i>JAMA Neurol</i> 73(12): p. 1417-1424.	Interventionen överensstämmer inte med PICOS
Cohen, A.D. and W.E. Klunk, Early detection of Alzheimer's disease using PIB and FDG PET. <i>Neurobiol Dis</i> , 2014. 72 Pt A: p. 117-22.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Duara, R., et al., Amyloid positron emission tomography with (18)F-flutemetamol and structural magnetic resonance imaging in the classification of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement</i> , 2013. 9(3): p. 295-301.	Interventionen överensstämmer inte med PICOS
Furukawa, K., et al., Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: comparison to FDG-PET. <i>J Neurol</i> , 2010. 257(5): p. 721-7.	Utfallen överensstämmer inte med PICOS
Guerra, U.P., et al., Recommendations from the Italian Interdisciplinary Working Group (AIMN, AIP, SINDEM) for the utilization of amyloid imaging in clinical practice. <i>Neuro Sci</i> , 2015. 36(6): p. 1075-81.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Ikonomovic, M. D., et al. Post-mortem histopathology underlying beta-amyloid PET imaging following flutemetamol F 18 injection, 2016. <i>Acta Neuropathol Commun</i> 4(1): p. 130.	Populationen överensstämmer inte med PICOS
Laforce, R., Jr. and G.D. Rabinovici, Amyloid imaging in the differential diagnosis of dementia: review and potential clinical applications. <i>Alzheimers Res Ther</i> , 2011. 3(6): p. 31.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Morris, E., et al. Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> , 2016. 43(2): p. 374-385.	Systematisk översikt

	Populationen överensstämmer inte med PICOS
Nasrallah, I.M. and D.A. Wolk, Multimodality imaging of Alzheimer disease and other neurodegenerative dementias. <i>J Nucl Med</i> , 2014. 55(12): p. 2003-11.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Nichols, L., et al., Imaging and in vivo quantitation of beta-amyloid: an exemplary biomarker for Alzheimer's disease? <i>Biol Psychiatry</i> , 2006. 59(10): p. 940-7.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Palmqvist, S., et al., Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. <i>Neurology</i> , 2015. 85(14): p. 1240-9.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Payoux, P., et al. Cognitive and functional patterns of nondemented subjects with equivocal visual amyloid PET findings. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> , 2017. 42, 1459-1468 DOI: 10.1007/s00259-015-3067-9	Utfallet överensstämmer inte med PICOS
Pearson, S.D., D.A. Ollendorf, and J.A. Colby, Amyloid-beta positron emission tomography in the diagnostic evaluation of alzheimer disease: summary of primary findings and conclusions. <i>JAMA Intern Med</i> , 2014. 174(1): p. 133-4.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Perani, D., et al., A survey of FDG- and amyloid-PET imaging in dementia and GRADE analysis. <i>Biomed Res Int</i> , 2014. 2014: p. 785039.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Pontecorvo, M. J., et al. "Quantitation of PET signal as an adjunct to visual interpretation of florbetapir imaging." <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> . 2017	Populationen överensstämmer inte med PICOS
Quigley, H., S.J. Colloby, and J.T. O'Brien, PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. <i>Int J Geriatr Psychiatry</i> , 2011. 26(10): p. 991-9.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Seibyl, J., et al. Impact of Training Method on the Robustness of the Visual Assessment of 18F-Florbetaben PET Scans: Results from a Phase-3 Study, 2016. <i>J Nucl Med</i> 57(6): p. 900-906.	Populationen överensstämmer inte med PICOS
Rabinovici, G. D., et al. Testing and disclosures related to amyloid imaging and Alzheimer's disease: Common questions and fact sheet summary. <i>Alzheimers Dement</i> , 2016. 12(4): p. 510-515.	Publikationsform överensstämmer inte med PICOS
Rowe, C.C., et al., Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. <i>Lancet Neurol</i> , 2008. 7(2): p. 129-35.	Utfallen överensstämmer inte med PICOS
Scheltens, P., Imaging in Alzheimer's disease. <i>Dialogues Clin Neurosci</i> , 2009. 11(2): p. 191-9.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Tateno, A., T. Sakayori, and Y. Okubo, Amyloid positron emission tomography imaging for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. <i>J Nippon Med Sch</i> , 2014. 81(1): p. 2-3.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Vandenberghe, R., K. Adamczuk, and K. Van Laere, The interest of amyloid PET imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease. <i>Curr Opin Neurol</i> , 2013. 26(6): p. 646-55.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Weiner, M.W., et al., 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. <i>Alzheimers Dement</i> , 2015. 11(6): p. e1-120.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Wilde, A., et al. The diagnostic value of amyloid pet in an unselected cohort of memory clinic patients. <i>Alzheimer's and dementia. Conference: alzheimer's association international conference 2016. Canada. Conference start: 20160722. Conference end: 20160728</i> 12, p. 534-p535	Publikationsform överensstämmer inte med PICOS
Xiong, K.L., et al., The role of positron emission tomography imaging of beta-amyloid in patients with Alzheimer's disease. <i>Nucl Med Commun</i> , 2010. 31(1): p. 4-11.	Studiedesignen överensstämmer inte med PICOS
Zwan, M. D., et al. Diagnostic impact of [18F]flutemetamol PET in early-onset dementia, 2017. <i>Alzheimers Res Ther</i> 9(1): 2.	Interventionenöverensstämmer inte med PICOS

Bilaga 3. Tabell över inkluderade studier

Primärstudier

First Author Year Reference Country Study design	Setting Recruitment Participants	Index test	Reference test Follow-up	Outcome Results (95% CI)	Risk of bias Comments
Grimmer et al 2015 [1] Germany retrospective cohort	<p><i>Setting</i> Specialist care: university affiliated memory clinic</p> <p><i>Recruitment</i> referred by general practitioners, neurologists, psychiatrists, or other institutions, or were self- referred</p> <p><i>Participants</i> n=28 Age: mean 67,1 år</p> <p>"Patients had to fulfill standard diagnostic criteria for MCI and were required to achieve a global score of 0.5 on the Clinical Dementia Rating scale (CDR)"</p>	<p>11C-Pittsburgh compound B</p> <p><i>Blinding: no information</i></p>	<p>Reference McKhann et al 2011</p> <p><i>Follow-up</i> "Participants were scheduled to be reassessed after a 2-y follow-up period. Mean follow-up time was 31.2 +/-7.8 mo"</p>	<p><u>Alzheimers disease vs MCI fully automated method:</u> Positive predictive value:0,50 Negative predictive values:1 Accuracy:0,68</p> <p><u>Alzheimers disease sv MCI visuall method:</u> Positive predictive value: 0,53 Negative predictive values: 1 Accuracy: 0,71</p>	<p>Medium</p> <p><i>Comments</i> Unclear reference test</p> <p>Unclear blinding of assessors of the index test</p> <p>Small sample</p>

Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom

Vetenskapligt underlag för TÅ-rad 94:

Tillstånd: Misstänkt demenssjukdom, efter basal demensutredning där diagnos inte fastställts

Åtgärd: Analys av amyloid beta42 (A β 42), totalt-tau (t-tau), fosforylerat tau (p-tau) och kvoten mellan A β 42 och p-tau i cerebrospinalvätska

Författare

Ämnesexpert: Henrik Zetterberg

SBU:s kansli: Göran Bertilsson och Pernilla Videhult Pierre

Sammanfattning och kommentar

Frågeställning

Vilken är den diagnostiska tillförligheten vid analys av A β 42 i cerebrospinalvätska som en del i den utvidgade demensutredningen – sensitivitet och specificitet för differentiering av Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar eller gentemot friska personer?

Vilken är den diagnostiska tillförligheten vid analys av t-tau i cerebrospinalvätska som en del i den utvidgade demensutredningen – sensitivitet och specificitet för differentiering av Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar eller gentemot friska personer?

Vilken är den diagnostiska tillförligheten vid analys av p-tau i cerebrospinalvätska som en del i den utvidgade demensutredningen – sensitivitet och specificitet för differentiering av Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar eller gentemot friska personer?

Vilken är den diagnostiska tillförligheten vid analys av kvoten mellan A β 42 och p-tau i cerebrospinalvätska som en del i den utvidgade demensutredningen – sensitivitet och specificitet för differentiering av Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar eller gentemot friska personer?

Urval av litteratur

Efter systematisk litteratursökning i PubMed och Cochrane Library (Bilaga 1) har vi gått igenom 3 154 referenser i sammanfattning och 85 i fulltext. I underlaget inkluderades 21 studier (Bilaga 2).

Underlaget

Totalt inkluderades 15 studier som analyserade A β 42, 13 studier som analyserade t-tau, 10 studier som analyserade p-tau och 9 studier som analyserade kvoten mellan A β 42 och p-tau i cerebrospinalvätska för att utifrån patienter med lindrig kognitiv störning (mild cognitive impairment, MCI) förutsäga om patienten har eller kommer att utveckla Alzheimers sjukdom. En studie identifierades som analyserade A β 42 i cerebrospinalvätska för att utifrån friska individer förutsäga om patienten har eller kommer att utveckla Alzheimers sjukdom. Samtliga studier hade en uppföljningstid som var två år eller längre.

Vilken effekt har åtgärden?

Sammanfattande bedömning från Tabell 1

Givet förutsättningarna att

- 39 av 100 personer insjuknar inom två år eller längre efter testet (konverteringsfrekvens från MCI till Alzheimers sjukdom med 39 %¹)
- testet används för att utifrån patienter med lindrig kognitiv störning (MCI) förutsäga eller diagnostisera Alzheimers sjukdom

A β 42

Det vetenskapliga underlaget är *otillräckligt* för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten för *A β 42 från cerebrospinalvätska* med ett individuellt optimerat tröskelvärde.

Den diagnostiska tillförlitligheten för *A β 42 från cerebrospinalvätska* med ett tröskelvärde på 500 till 550 pg/ml (ELISA) uttryckt som sensitivitet och specificitet är 72 procent (95 % KI, 66 till 78) respektive 65 procent (95 % KI, 59 till 71) (begränsat vetenskapligt underlag).

t-tau

Det vetenskapliga underlaget är *otillräckligt* för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten för *t-tau från cerebrospinalvätska* med ett individuellt optimerat tröskelvärde.

Den diagnostiska tillförlitligheten för *t-tau från cerebrospinalvätska* med ett tröskelvärde på 350 till 500 pg/ml (ELISA) uttryckt som sensitivitet och specificitet är 71 procent (95 % KI, 57 till 82) respektive 69 procent (95 % KI, 59 till 77) (begränsat vetenskapligt underlag).

p-tau

Det vetenskapliga underlaget är *otillräckligt* för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten för *p-tau från cerebrospinalvätska* såväl med ett individuellt optimerat tröskelvärde som med ett tröskelvärde på 38 till 61 pg/ml (ELISA).

Kvoten mellan A β 42 och p-tau

Det vetenskapliga underlaget är *otillräckligt* för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten för *kvoten mellan A β 42 och p-tau från cerebrospinalvätska* med en individuellt optimerad kvot.

Den diagnostiska tillförlitligheten för *kvoten mellan A β 42 och p-tau och från cerebrospinalvätska* med ett tröskelvärde på 6,5 till 7,5 uttryckt som sensitivitet och specificitet är 85 procent (95 % KI, 79 till 90) respektive 78 procent (95 % KI, 65 till 87) (begränsat vetenskapligt underlag).

Givet förutsättningarna att

- 89 av 100 personer förblir friska två år efter testet (konverteringsfrekvens från frisk till Alzheimers sjukdom med 11 %²)
- testet används för att utifrån friska individer förutsäga eller diagnostisera Alzheimers sjukdom

¹ Detta värde är beräknat som medelvärde för hela patientgruppen med lindrig kognitiv störning i de inkluderade studierna. Studierna publicerade 2005 till 2016.

² Detta värde är beräknat som medelvärde för hela gruppen av inkluderade personer i studien. Studien publicerad 2015.

Det vetenskapliga underlaget är *otillräckligt* för att bedöma diagnostisk tillförlitlighet vid analys av $A\beta 42$, t-tau, p-tau samt kvoten mellan $A\beta 42$ och p-tau från cerebrospinalvätska, när den används för att förutsäga eller diagnostisera Alzheimers sjukdom utifrån friska personer.

Saknas någon information i studien?

Det saknas information om diagnostisk träffsäkerhet vid analys av t-tau, p-tau och kvoten när den används för att förutsäga eller diagnostisera Alzheimers sjukdom utifrån friska personer.

Kommentar

Analys av $A\beta 42$, t-tau och p-tau i cerebrospinalvätska (CSV) används för att påvisa amyloida plack ($A\beta 42$), neuroaxonalt sönderfall (t-tau) och neurofibrillpatologi (p-tau) i hjärnan vid Alzheimers sjukdom (AD). Metoden används i klinisk praxis i Sverige idag och är ackrediterad av SWEDAC för kliniskt kemiskt rutinbruk vid särskilda laboratorier. Lumbalpunktion är en neurologisk rutinundersökning som kan utföras vid samtliga minnesmottagningar i Sverige. Den kan även utföras vid vissa primärvårdsenheter och generellt inom slutenvården. Redan i dagens sjukvård används analys av $A\beta 42$, t-tau och p-tau i cerebrospinalvätska, särskilt vid komplicerade diagnostiska fall. I framtiden skulle metoden även kunna användas om man vill påvisa amyloidpatologi för att ta ställning till insättande av sjukdomsmodifierande behandlingar som angriper densamma.

I likhet med amyloid-PET finns det många svårigheter med frågeställningarna angående den diagnostiska tillförlitligheten av CSV-markörerna. Särskilt den kliniskt relevanta formuleringen ”där oklarheter om demensdiagnos kvarstår efter basal utredning av demenssjukdom” är problematisk. Basalutredningen motsvarar till stor del de så kallade McKhann-kriterierna från 1984, som utgör referenstestet i den publicerade litteraturen i avsaknad av neuropatologi. Om referenstestet (de kliniska kriterierna) inte har varit tillräckligt för att ställa diagnos är det svårt att undersöka indextestet i relation till detta (referenstestet kommer sannolikt att felklassificera en okänd andel av de undersökta patienterna, då de per definition utgör oklara fall). Neuropatologi som referenstest hade därmed varit att föredra, men studier som testar den aktuella frågeställningen med neuropatologi som referenstest saknas. McKhann-kriterierna är visserligen utvärderade gentemot neuropatologi, men inte med fokus på oklara fall, där överensstämmelsen med största sannolikhet är lägre.

Samtliga studier som handlar om diagnostisk träffsäkerhet av CSV t-tau, p-tau och $A\beta 42$ hos personer där oklarheter om demensdiagnos kvarstår, efter basal utredning av demenssjukdom, använder McKhann-kriterierna från 1984 som referenstest. Framtida studier som testar den aktuella frågeställningen skulle behöva använda neuropatologi som referenstest. Det vore även värdefullt med studier där nya kriterier, som innefattar CSV-diagnostik (t.ex. Dubois B et al., 2014)³ och även möjliggör diagnostik i pre-demensfas av sjukdomen, utvärderas gentemot neuropatologi. Det är slutligen viktigt att komma ihåg att markörerna primärt inte återspeglar kliniska syndrom utan neuropatologiska förändringar, som är mer eller mindre vanliga vid olika kliniska sjukdomsförlopp. Ett alternativt upplägg för att utvärdera den diagnostiska tillförlitligheten av CSV $A\beta 42$ i framtida studier skulle vara att fokusera på testets samstämmighet med amyloid PET, som i sin tur har validerats gentemot neuropatologi, istället för att använda McKhann-kriterierna från 1984 som referenstest.

³Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 614-629.

Frågan om vilka tröskelvärden som ska användas kräver en särskild kommentar. Med tanke på att olika mätmetoder inte är standardiserade mot varandra kan man inte förvänta sig uniforma tröskelvärden mellan laboratorier som använder olika metoder. Detta kommer att ändra sig under 2017 till 2018 för CSV A β 42 då ett certifierat referensmaterial för metodkalibrering kommer att bli tillgängligt. För några år sedan etablerades två referensmetoder för CSV A β 42 som har certifierats av the Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (C12RMP1 och C11RMP9). Motsvarande arbete pågår för t-tau och p-tau, men det kommer att dröja ytterligare några år innan det kan vara slutfört. Tills vidare får vi leva med den osäkerheten, och laboratorier som erbjuder dessa analyser får validera sina tröskelvärden mot artiklar där deras metoder har använts alternativt göra egna studier.

Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom

Vetenskapligt underlag för TÅ-rad 94:

Tillstånd: Misstänkt demenssjukdom, efter basal demensutredning där diagnos inte fastställts

Åtgärd: Analys av A β 42, t-tau och p-tau, och kvoten mellan A β 42 och p-tau i cerebrospinalvätska

Författare

Ämnesexpert: Henrik Zetterberg

SBU:s kansli: Göran Bertilsson och Pernilla Videhult Pierre

Innehållsförteckning

Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom.....	1
Sammanfattning och kommentar.....	1
Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom.....	5
Metodbeskrivning.....	6
Resultatredovisning, litteratursökning och urval.....	8
Resultatredovisning, underlag och effekter.....	9
Summering av effekt och evidensstyrka.....	10
Bilaga 1. Sökdokumentation	13
Bilaga 2. Referenser som granskats i fulltext.....	15
Bilaga 3. Tabell över inkluderade studier.....	21
Bilaga 4. Kovariatanalys	33
Bilaga 5. Evidensgradering enligt GRADE.....	33
Bilaga 6. Syntes.....	34

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken är den diagnostiska tillförligheten vid analys av A β 42 i cerebrospinalvätska som en del i den utvidgade demensutredningen – sensitivitet och specificitet för differentiering av Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar eller gentemot friska personer?

Vilken är den diagnostiska tillförligheten vid analys av t-tau i cerebrospinalvätska som en del i den utvidgade demensutredningen – sensitivitet och specificitet för differentiering av Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar eller gentemot friska personer?

Vilken är den diagnostiska tillförligheten vid analys av p-tau i cerebrospinalvätska som en del i den utvidgade demensutredningen – sensitivitet och specificitet för differentiering av Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar eller gentemot friska personer?

Vilken är den diagnostiska tillförligheten vid analys av kvoten mellan A β 42 och p-tau i cerebrospinalvätska som en del i den utvidgade demensutredningen – sensitivitet och specificitet för differentiering av Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar eller gentemot friska personer?

Urvalskriterier för litteraturoversikten

Frågeställningen uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Misstänkt demenssjukdom, där oklarheter om diagnos kvarstår efter en basal utredning av demenssjukdom. <ul style="list-style-type: none">• Utredningen sker i specialistvård
Indextest	Analys av: <ul style="list-style-type: none">• Aβ42• t-tau• p-tau• kvoten mellan Aβ42 och p-tau (Aβ42/p-tau eller p-tau/Aβ42) i cerebrospinalvätska
Referenstest (jämförelse)	Diagnos av <i>Alzheimers sjukdom</i> baserad på fastställda kliniska kriterier för diagnostik
Outcome (utfall)	Mått på sensitivitet och specificitet för att differentiera Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar
Studiedesign	Studier med eller utan jämförelsegrupp (tvärsnittsstudier, kohortstudier eller randomiserade studier) som utförts i syfte att utvärdera testets differentialdiagnostiska tillförlitlighet
Övrigt	<i>Språkavgränsning:</i> Engelska och skandinaviska språk <i>Tidsavgränsning:</i> Publikationer publicerade från år 2005 <i>Urvalshierarki:</i>

-
- 1) I första hand sammanfattning av primärstudier i en systematisk översikt
 - 2) I andra hand primärstudier, eller om systematiska översikter finns, komplettering av data med senare publicerade primärstudier
-

Litteratursökning

Vi har sökt litteratur i databaserna PubMed och i Cochrane Library den 3 april 2017 (Bilaga 1). Påträffade referenser sparades ned i ett EndNote-bibliotek.

Gallring

Gallring av påträffade referenser har genomförts i två steg:

- 1) Samtliga referenser granskades i sammanfattning av två granskare på SBU:s kansli, som oberoende av varandra har bedömt deras relevans för litteraturöversikten och därefter fattat ett gemensamt beslut om urval till nästa steg. Studier som bedömts uppfylla, eller kanske uppfylla, urvalskriterierna har beställts hem i fulltext. Övriga studier har exkluderats från ytterligare granskning.
- 2) Studier i fulltext har först lästs av två granskare på SBU:s kansli som oberoende av varandra bedömt deras relevans för litteraturöversikten och som därefter jämfört sina resultat. Svårbedömda studier har lämnats vidare för relevansgranskning av en ämnesexpert som tillsammans med en granskare från SBU fattat beslut om inklusion till kvalitetsgranskning eller exklusion från ytterligare granskning.

Kvalitetsgranskning och slutligt urval

Kvalitetsgranskning och slutligt urval av studier till underlaget har utförts i två steg:

- 1) I första hand har relevanta systematiska översikter granskats. Granskningen har utförts av två personer på SBU:s kansli, som oberoende av varandra bedömt översiktens kvalitet och därefter jämkat sina bedömningar med varandra. Om flera översikter visat sig hålla en god kvalitet, har den senast publicerade valts ut och tagits med i underlaget. Övriga översikter, och översikter av otillräcklig kvalitet, har exkluderats.
- 2) I andra hand – om resultat från systematiska översikter har saknats, eller senare publicerade primärstudier funnits tillgängliga – har återstående primärstudier granskats av två personer från SBU och en ämnesexpert som oberoende av varandra kvalitetsbedömt studierna och därefter diskuterat bedömningarna med varandra. Studier med en låg eller medelhög risk för att resultaten kan ha påverkats av bias har tagits med i underlaget, men studier där risken har bedömts som hög har exkluderats.

Kvalitetsgranskning av systematiska översikter och primärstudier har utförts med AMSTAR respektive QUADAS (båda mallarna finns att hämta ner från http://www.sbu.se/sv/var_metod/Granskningsmallar/).

Redovisning och sammanställning av resultat

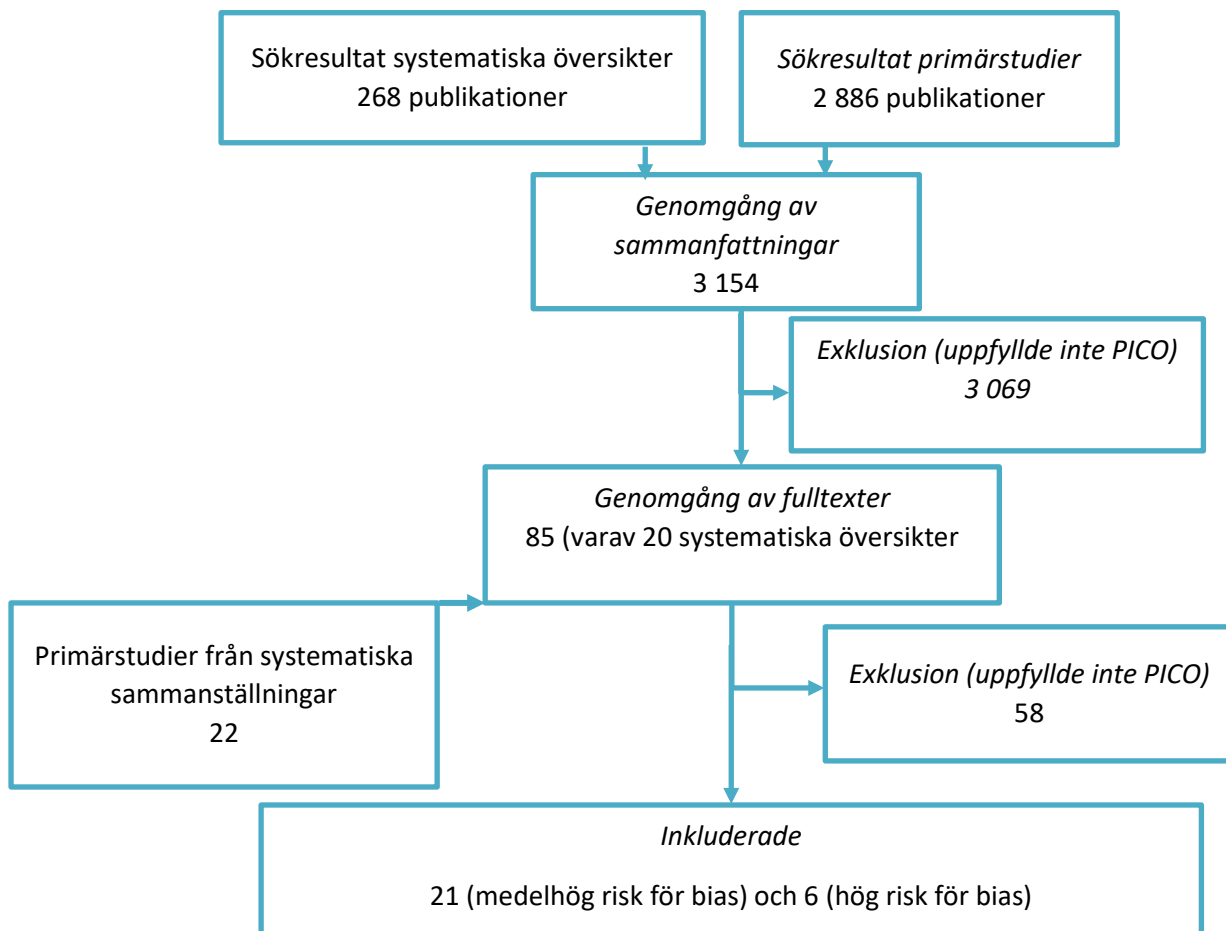
Vi redovisar sammanställda resultat från primärstudier som antingen ingår i två systematiska översikter (Olsson 2016 och Ferreira 2014) eller kommer från en uppdateringssökning som genomfördes för att komplettera översikternas sökningar. Evidensgradering har gjorts enligt GRADE (Bilaga 5).

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Sökresultat, gallring

Litteratursökningarna genererade 3 154 unika referenser. Utifrån två systematiska översikter och en uppdateringssökning (fr.o.m. 2014-06-30 t.o.m. 2017-04-03) identifierades totalt 85 studier som bedömdes uppfylla eller kanske uppfylla urvalskriterierna. Dessa beställdes hem för ytterligare granskning i fulltext. Efter genomläsning av studierna i fulltext exkluderades 58 studier på grund av att de avvek från urvalskriterierna (Bilaga 2).

Figur 1 Gallring och slutligt urval efter kvalitetsgranskning.



Kvalitetsgranskning

Totalt kvalitetsgranskades 27 studier, varav sex studier bedömdes ha låg kvalitet. Kvaliteten bedömdes som låg på grund av metodbrister. Underlaget baseras på 21 primärstudier med medelhög risk för bias (Bilaga 2).

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I underlaget ingår 21 longitudinella prospektiva eller retrospektiva kohortstudier (Bilaga 3). Vid baslinjen hade de inkluderade individerna diagnosen MCI i 20 studier, medan de var kognitivt friska i en studie. I samtliga studier utom en framgår vilka referensmetoder för diagnostisering som använts. Vid baslinjen utfördes också indextest, det vill säga provtagning av CSF för kvantifiering av A β 42, t-tau och/eller p-tau. Kvantifiering skedde med två tekniker, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) i 12 studier och immunoanalyser baserade på Luminex (xMAP) i 11 studier.

Samtliga inkluderade individer diagnostiserades ytterligare minst en gång med referensmetoderna, och det är den slutgiltiga diagnosen i förhållande till baslinjediagnosen som redovisas här.

Individer som inte utvecklade Alzheimers sjukdom fick sin slutgiltiga diagnos tidigast omkring två år efter baslinjediagnosen. Individer som utvecklade demenssjukdom inom två år följdes ofta bara till dess att demenssjukdomen fastställdes. Majoriteten av dem som utvecklade demens fick Alzheimers sjukdom som slutdiagnos. Ett fåtal patienter utvecklade andra demenssjukdomar.

Studierna undersökte huruvida nivå av A β 42, t-tau, p-tau eller kvoten mellan nivå av A β 42 och p-tau i CSF kunde förutspå vem som skulle komma att utveckla Alzheimers sjukdom och vem som skulle förbli kognitivt frisk (en studie), förbli MCI-patient (15 studier), utveckla subkortikal demens (en studie) eller behålla sin baslinjediagnos alternativt utveckla någon annan sjukdom än Alzheimers sjukdom (fyra studier). I majoriteten av studierna användes tröskelvärden för biomarkörnivåerna satta a priori, det vill säga innan slutdiagnosen var känd. I en del studier nyttjades i stället de erhållna data för att a posteriori fastställa vilka tröskelvärden som skulle ge ett önskvärt resultat med avseende på överensstämmelse med slutgiltig diagnos. I nästan alla studier redovisades sensitiviteten och specificiteten för t-tau, p-tau, A β 42 eller kvoten mellan A β 42 och p-tau. I två studier beräknade vi sensitivitet och specificitet med hjälp av andra data som fanns presenterade i publikationen.

De utfall som undersökts

Diagnosisk tillförlitlighet för A β 42, t-tau, p-tau eller kvoten mellan A β 42 och p-tau med utfall för sensitivitet och specificitet att utifrån MCI eller friska fastställa eller förutspå Alzheimers sjukdom.

Underlagets kvalitet

I underlaget inkluderades 21 kohortstudier med medelhög risk för bias (Bilaga 3). Källor till bias är retrospektiv eller oklar studiedesign i flera studier. Vidare är studierna utförda på en selekterad population med MCI och det var i många fall oklart om indextestresultatet och referenstestresultatet analyserats utan kännedom om respektive resultat. Vidare saknas oftast information om bortfall. Andra viktiga källor till bias är att referenstestet inte är tillförlitligt för att klassificera denna population som är en selekterad grupp patienter där Alzheimers är oklar utifrån tidigare utredning.

Summering av effekt och evidensstyrka

Tabell 1 Personer med lindrig kognitiv störning (MCI) med uppföljning på minst 2 år för att förutsäga Alzheimers sjukdom (konverteringsfrekvens till Alzheimers sjukdom 39 %).

Utfallsmått Jämförelse	n studier och studietyp n deltagare		Effektestimät	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
	Tröskelvärde (metod)					
Diagnostisk träffsäkerhet för A β 42 Alzheimers sjukdom mot MCI med uppföljningstid 2 år eller längre	15 kohortstudier n=1 586	Individuellt optimerade tröskelvärden (xMAP och ELISA)	Sens: 79 % (95 % KI, 72 till 84) Spec: 64 % (95 % KI, 55 till 72) AUC: 0,79 DOR: 7,2	⊕○○○	-1 Studiekvalitet -1 Heterogenitet -1 Överförbarhet (analysmetod inte standardiserad)	
Diagnostisk träffsäkerhet för A β 42 Alzheimers sjukdom mot MCI med uppföljningstid 2 år eller längre	6 kohortstudier n=607	500 till 550 pg/ml (ELISA)	Sens: 72 % (95 % KI, 66 till 78) Spec: 65 % (95 % KI, 59 till 71) AUC: 0,73 DOR: 5,3	⊕⊕○○	-1 Studiekvalitet -1 Överförbarhet (analysmetod inte standardiserad)	
Diagnostisk träffsäkerhet för t-tau Alzheimers sjukdom mot MCI med uppföljningstid 2 år eller längre	13 kohortstudier n=1 160	Individuellt optimerade tröskelvärden (xMAP och ELISA)	Sens: 67 % (95 % KI, 60 till 73) Spec: 69 % (95 % KI, 62 till 75) AUC: 0,73 DOR: 4,5	⊕○○○	-1 Studiekvalitet -1 Heterogenitet -1 Överförbarhet (analysmetod inte standardiserad)	
Diagnostisk träffsäkerhet för t-tau Alzheimers sjukdom mot MCI med uppföljningstid 2 år eller längre	5 kohortstudier n=574	350 till 500 pg/ml (ELISA)	Sens: 71 % (95 % KI, 57 till 82) Spec: 69 % (95 % KI, 59 till 77) AUC: 0,74 DOR: 5,6	⊕⊕○○	-1 Studiekvalitet -1 Överförbarhet (analysmetod inte standardiserad)	
Diagnostisk träffsäkerhet för p-tau	10 kohortstudier n=1 102		Sens: 75 % (95 % KI, 62 till 85) Spec: 65 % (95 % KI, 51 till 77)	⊕○○○	-1 Studiekvalitet -1 Heterogenitet	

Alzheimers sjukdom mot MCI med uppföljningstid 2 år eller längre	Individuellt optimerade tröskelvärden (xMAP och ELISA)	AUC: 0,76 DOR: 5,8		-1 Överförbarhet (analysmetod inte standardiserad)	
Diagnostisk träffsäkerhet för p-tau	4 kohortstudier n=338	Sens: 72 % (95 % KI, 50 till 87) Spec: 72 % (95 % KI, 57 till 84)	⊕○○○	-1 Studiekvalitet -1 Heterogenitet -1 Överförbarhet (analysmetod inte standardiserad)	
Alzheimers sjukdom mot MCI med uppföljningstid 2 år eller längre	38 till 61 pg/ml	AUC: 0,78 DOR: 7,2			
Diagnostisk träffsäkerhet för kvoten mellan Aβ42 och p-tau	9 kohortstudier n=866	Sens: 84 % (95 % KI, 78 till 89) Spec: 77 % (95 % KI, 66 till 86)	⊕○○○	-1 Studiekvalitet -1 Heterogenitet -1 Överförbarhet (analysmetod inte standardiserad)	
Alzheimers sjukdom mot MCI med uppföljningstid 2 år eller längre	Individuellt optimerade tröskelvärden (xMAP och ELISA)	AUC: 0,87 DOR: 18			
Diagnostisk träffsäkerhet för kvoten mellan Aβ42 och p-tau	4 kohortstudier n=435	Sens: 85 % (95 % KI, 79 till 90) Spec: 78 % (95 % KI, 65 till 87)	⊕⊕○○	-1 Studiekvalitet -1 Överförbarhet (analysmetod inte standardiserad)	
Alzheimers sjukdom mot MCI med uppföljningstid 2 år eller längre	Kvot 6,5 till 7,5	AUC: 0,87 DOR: 22			

Aβ42 = Amyloid β 1-42; ELISA = enzymkopplad immunabsorberande analys; pg/ml = picogram per milliliter; xMAP = en teknik för bioanalys; sens = sensitivitet; spec = specificitet; KI=konfidensintervall; MCI = lindrig kognitiv störning (engelska: mild cognitive impairment); AUC = area under kurvan; DOR = diagnostisk oddskvot; t-tau = totalt tau; p-tau = fosforylerat tau

Den statistiska metodens robusthet verifierades med kovariatanalys (Bilaga 4).

Tabell 2 Friska med uppföljning på minst 2 år för att förutsäga Alzheimers sjukdom (konverteringsfrekvens till Alzheimers sjukdom 11 %).

Utfallsmått Jämförelse	N studier och studietyp N deltagare	Effekttestimat	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Diagnostisk träffsäkerhet för Aβ42	1 kohortstudier n=44	Sens: 100 % (95 % KI, 48 till 100) Spec: 82 % (95 % KI, 67 till 93)	⊕○○○	En liten studie med medelhög kvalitet	

Alzheimers sjukdom mot MCI med uppföljningstid 2 år eller längre	192 pg/ml (xMAP)				
--	------------------	--	--	--	--

A β 42 = Amyloid β 1-42; pg/ml = picogram per milliliter; xMAP = en teknik för bioanalys; sens = sensitivitet; spec = specificitet; KI=konfidensintervall; MCI = lindrig kognitiv störning (engelska: mild cognitive impairment)

Bilaga 1. Sökdokumentation

PubMed via NLM 14 mar 2017

Title: Rad 94

Search terms	Items found
Population: Personer med misstänkt demenssjukdom (som uppsöker specialistvården)	
"Cognitive Dysfunction"[Mesh] OR "Dementia/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Dementia/diagnosis"[Mesh] OR "Mild Cognitive Impairment"[tiab] OR ((dementia[tiab] OR alzheimer*[tiab] OR mild cognitive[tiab] OR cognitive impairment[tiab]) NOT medline[sb])	64547
Intervention: analys av:	
• abeta 42	
• tau	
• p-tau	
• kombinationer abeta 42 och p-tau	
"tau Proteins"[Mesh] OR "tau Proteins"[nm] OR tau[tiab] OR p-tau[tiab]	35292
"Amyloid beta-Peptides/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Amyloid beta-Peptides"[nm] OR amyloid-β Protein[tiab] OR amyloid beta protein[tiab] OR abeta42[tiab]	25157
"Biomarkers/cerebrospinal fluid"[MeSH Terms] OR ((biomarker[ti] OR biomarkers[ti]) NOT medline[sb])	13111
2-4 (OR)	68019
Combined sets	
1 AND 5 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2005/01/01	116
Kompletterande sökning 2017-04-03	
(((((("tau Proteins"[Mesh] OR "tau Proteins"[nm] OR tau[tiab] OR p-tau[tiab])) OR ("Amyloid beta-Peptides/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Amyloid beta-Peptides"[nm] OR amyloid-β Protein[tiab] OR amyloid beta protein[tiab] OR abeta42[tiab])) OR ("Biomarkers/cerebrospinal fluid"[MeSH Terms] OR ((biomarker[ti] OR biomarkers[ti]) NOT medline[sb])))) AND ("Cognitive Dysfunction"[Mesh] OR "Dementia/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Dementia/diagnosis"[Mesh] OR "Mild Cognitive Impairment"[tiab] OR ((dementia[tiab] OR alzheimer*[tiab] OR mild cognitive[tiab] OR cognitive impairment[tiab]) NOT medline[sb]))) NOT ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH])))) Filters: Publication date from 2014/06/30	2867

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Search terms	Items found
Population: Personer med misstänkt demenssjukdom (som uppsöker primärvården)	
MeSH descriptor: [Cognition Disorders] explode all trees	3552
MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	4509
dementia or alzheimer* or "mild cognitive":ti (Word variations have been searched)	8672
1-3 (OR)	12224
Index test: analys av:	
• abeta 42	
• tau	
• p-tau	
• kombinationer av abeta 42 och p-tau	
MeSH descriptor: [tau Proteins] explode all trees and with qualifier(s): [Cerebrospinal fluid - CF]	47
MeSH descriptor: [Amyloid beta-Peptides] explode all trees and with qualifier(s): [Cerebrospinal fluid - CF]	65
"tau Protein*" or p-tau or "amyloid- β Protein" or "amyloid beta protein" or abeta42 or "biomarker":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5155
MeSH descriptor: [Cerebrospinal Fluid] explode all trees	145
"Cerebrospinal Fluid":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2540
8 or 9	2540
7 AND 10	257
MeSH descriptor: [Biomarkers] explode all trees and with qualifier(s): [Cerebrospinal fluid - CF]	88
5 or 6 or 11 or 12	332
13 AND 4	180
Combined sets	
14	CDSR/3 DARE/6
14 AND Publication Year from 2014	CENTRAL 71

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

= Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Bilaga 2. Referenser som granskats i fulltext

Lista över de referenser som bedömts för urval till litteraturöversikten i fulltext, samt ett skäl till exklusion från litteraturöversikten (det kan finnas fler skäl till exklusion än det nedan angivna).

Inkluderade

1. Agosta F, Dalla Libera D, Spinelli EG, Finardi A, Canu E, Bergami A, et al. Myeloid microvesicles in cerebrospinal fluid are associated with myelin damage and neuronal loss in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Annals of neurology*. 2014;76(6):813-25.
2. Bjerke M, Andreasson U, Rolstad S, Nordlund A, Lind K, Zetterberg H, et al. Subcortical vascular dementia biomarker pattern in mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2009;28(4):348-56.
3. Brys M, Pirraglia E, Rich K, Rolstad S, Mosconi L, Switalski R, et al. Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. 2009;30(5):682-90.
4. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin ÅK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Archives of General Psychiatry*. 2012;69(1):98-106.
5. Ewers M, Walsh C, Trojanowski JQ, Shaw LM, Petersen RC, Jack CR, et al. Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiology of aging*. 2012;33(7):1203-14.e2.
6. Forlenza OV, Radanovic M, Talib LL, Aprahamian I, Diniz BS, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2015;1(4):455-63.
7. Gaser C, Franke K, Klöppel S, Koutsouleris N, Sauer H. BrainAGE in Mild Cognitive Impaired Patients: Predicting the Conversion to Alzheimer's Disease. *PloS one*. 2013;8(6).
8. Hertze J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O. Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: A clinical follow-up study of 4.7 years. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;21(4):1119-28.
9. Herukka SK, Hallikainen M, Soininen H, Pirttilä T. CSF A β 42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment. *Neurology*. 2005;64(7):1294-7.
10. Mattsson N, Insel PS, Landau S, Jagust W, Donohue M, Shaw LM, et al. Diagnostic accuracy of CSF Ab42 and florbetapir PET for Alzheimer's disease. *Annals of clinical and translational neurology*. 2014;1(8):534-43.
11. Mazzeo S, Santangelo R, Bernasconi MP, Cecchetti G, Fiorino A, Pinto P, et al. Combining Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Neuropsychological Assessment: A Simple and Cost-Effective Algorithm to Predict the Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2016;54(4):1495-508.
12. Nesteruk M, Nesteruk T, Styczynska M, Mandecka M, Barczak A, Barcikowska M. Combined use of biochemical and volumetric biomarkers to assess the risk of conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Folia neuropathologica*. 2016;54(4):369-74.
13. Parnetti L, Chiasserini D, Eusebi P, Giannandrea D, Bellomo G, De Carlo C, et al. Performance of A β 1-40, A β 1-42, total tau, and phosphorylated tau as predictors of dementia in a cohort of patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;29(1):229-38.
14. Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Shin M, Benedet AL, Mohades S, Wang S, et al. Synergistic interaction between amyloid and tau predicts the progression to dementia. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2016.

15. Prestia A, Caroli A, Herholz K, Reiman E, Chen K, Jagust WJ, et al. Diagnostic accuracy of markers for prodromal Alzheimer's disease in independent clinical series. *Alzheimer's and Dementia*. 2013;9(6):677-86.
16. Prestia A, Caroli A, Wade SK, van der Flier WM, Ossenkoppele R, Van Berckel B, et al. Prediction of AD dementia by biomarkers following the NIA-AA and IWG diagnostic criteria in MCI patients from three European memory clinics. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2015;11(10):1191-201.
17. Prestia A, Caroli A, Van Der Flier WM, Ossenkoppele R, Van Berckel B, Barkhof F, et al. Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology*. 2013;80(11):1048-56.
18. Rhodius-Meester HF, Koikkalainen J, Mattila J, Teunissen CE, Barkhof F, Lemstra AW, et al. Integrating Biomarkers for Underlying Alzheimer's Disease in Mild Cognitive Impairment in Daily Practice: Comparison of a Clinical Decision Support System with Individual Biomarkers. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2016;50(1):261-70.
19. Sierra-Rio A, Balasa M, Olives J, Antonell A, Iranzo A, Castellvi M, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers Predict Clinical Evolution in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Neuro-degenerative diseases*. 2016;16(1-2):69-76.
20. Stomrud E, Minthon L, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O. Longitudinal cerebrospinal fluid biomarker measurements in preclinical sporadic Alzheimer's disease: A prospective 9-year study. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2015;1(4):403-11.
21. Vos SJB, Van Rossum IA, Verhey F, Knol DL, Soininen H, Wahlund LO, et al. Prediction of Alzheimer disease in subjects with amnestic and nonamnestic MCI. *Neurology*. 2013;80(12):1124-32.

Exkluderade

Artikel	Exklusion
Agarwal R, Tripathi CB. Diagnostic utility of CSF Tau and Aβ42 in dementia: A meta-analysis. <i>International journal of Alzheimer's disease</i> . 2011.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Alexopoulos P, Werle L, Roesler J, Thierjung N, Gleixner LS, Yakushev I, et al. Conflicting cerebrospinal fluid biomarkers and progression to dementia due to Alzheimer's disease. <i>Alzheimer's research & therapy</i> . 2016;8(1):51.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Apostolova LG, Hwang KS, Avila D, Elashoff D, Kohannim O, Teng E, et al. Brain amyloidosis ascertainment from cognitive, imaging, and peripheral blood protein measures. <i>Neurology</i> . 2015;84(7):729-37.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Berge G, Sando SB, Albrektsen G, Lauridsen C, Moller I, Grontvedt GR, et al. Alpha-synuclein measured in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, or healthy controls: a two year follow-up study. <i>BMC neurology</i> . 2016;16(1):180.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Bertens D, Knol DL, Scheltens P, Visser PJ. Temporal evolution of biomarkers and cognitive markers in the asymptomatic, MCI, and dementia stage of Alzheimer's disease. <i>Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association</i> . 2015;11(5):511-22.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Blanco-Canto ME, Monge-Argiles JA, Perez-Cejuela C, Badia C, Gabaldon L, Munoz-Ruiz C, et al. Diagnostic Validity Comparison Between Criteria Based on CSF Alzheimer's Disease Biomarkers. <i>American journal of Alzheimer's disease and other dementias</i> . 2017;32(2):101-7.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, Fukumoto H, Blennow K, Hyman BT, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the Apoe ε4/ε4 genotype. <i>Dementia and geriatric cognitive disorders</i> . 2009;27(5):458-64.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2011;26(4):627-45.	Kvaliteten bedömdes som låg
Chiasserini D, Biscetti L, Farotti L, Eusebi P, Salvadori N, Lisetti V, et al. Diagnostic	Publikationsform

performance of an automated elisa system for Alzheimer's disease detection. Alzheimer's and dementia Conference: alzheimer's association international conference 2016 Canada Conference start: 20160722 Conference end: 20160728 [Internet]. 2017; 12(7 Supplement):[P478 p.].	överensstämmer inte med PICO
Choo IH, Ni R, Schöll M, Wall A, Almkvist O, Nordberg A. Combination of 18F-FDG PET and cerebrospinal fluid biomarkers as a better predictor of the progression to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2013;33(4):929-39.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Diniz BSO, Pinto Jr JA, Forlenza OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and b-amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. <i>World Journal of Biological Psychiatry</i> . 2008;9(3):172-82.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser PJ, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? <i>Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association</i> . 2014;10(6):713-23.e2.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Eckerström C, Andreasson U, Olsson E, Rolstad S, Blennow K, Zetterberg H, et al. Combination of hippocampal volume and cerebrospinal fluid biomarkers improves predictive value in mild cognitive impairment. <i>Dementia and geriatric cognitive disorders</i> . 2010;29(4):294-300.	Populationen överensstämmer inte med PICO
Egli SC, Hirni DI, Taylor KI, Berres M, Regeniter A, Gass A, et al. Varying strength of cognitive markers and biomarkers to predict conversion and cognitive decline in an early-stage-enriched mild cognitive impairment sample. <i>Journal of Alzheimer's disease : JAD</i> . 2015;44(2):625-33.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Ferreira D, Perestelo-Pérez L, Westman E, Wahlund LO, Sarrisa A, Serrano-Aguilar P. Meta-review of CSF core biomarkers in Alzheimer's disease: The state-of-the-art after the new revised diagnostic criteria. <i>Frontiers in aging neuroscience</i> . 2014;6(MAR).	Kvaliteten bedömdes som låg
Ferreira D, Rivero-Santana A, Perestelo-Pérez L, Westman E, Wahlund LO, Sarría A, et al. Improving CSF biomarkers' performance for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by considering different confounding factors: A meta-analysis. <i>Frontiers in aging neuroscience</i> . 2014;6(OCT).	Kvaliteten bedömdes som låg. Ingående artiklar inkluderades.
Forlenza OV, Diniz BS, Teixeira AL, Radanovic M, Talib LL, Rocha NP, et al. Lower Cerebrospinal Fluid Concentration of Brain-Derived Neurotrophic Factor Predicts Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. <i>Neuromolecular medicine</i> . 2015;17(3):326-32.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Gaugler JE, Kane RL, Johnston JA, Sarsour K. Sensitivity and specificity of diagnostic accuracy in alzheimer's disease: A synthesis of existing evidence. <i>American journal of Alzheimer's disease and other dementias</i> . 2013;28(4):337-47.	Kvaliteten bedömdes som låg
Gomar JJ, Conejero-Goldberg C, Davies P, Goldberg TE. Extension and refinement of the predictive value of different classes of markers in ADNI: four-year follow-up data. <i>Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association</i> . 2014;10(6):704-12.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Handels RL, Joore MA, Vos SJ, Aalten P, Ramakers IH, Rikkert MO, et al. Added Prognostic Value of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Predicting Decline in Memory Clinic Patients in a Prospective Cohort. <i>Journal of Alzheimer's disease : JAD</i> . 2016;52(3):875-85.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Andreasson U, Londos E, Minthon L, et al. Prediction of Alzheimer's disease using the CSF A β 42/A β 40 ratio in patients with mild cognitive impairment. <i>Dementia and geriatric cognitive disorders</i> . 2007;23(5):316-20.	Studien data finns representerad med annan publikation
Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A follow-up study. <i>Lancet Neurology</i> . 2006;5(3):228-34.	Studien data finns representerad med annan publikation
Herbert MK, Aerts MB, Kuiperij HB, Claassen JA, Spies PE, Esselink RA, et al. Addition of MHPG to Alzheimer's disease biomarkers improves differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease but not other dementias. <i>Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association</i> . 2014;10(4):448-55.e2.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Herukka SK, Simonsen AH, Andreassen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, et al. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. <i>Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association</i> . 2017;13(3):285-95.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Jongbloed W, Bruggink KA, Kester MI, Visser PJ, Scheltens P, Blankenstein MA, et al. Amyloid-beta oligomers relate to cognitive decline in Alzheimer's disease. <i>Journal of Alzheimer's disease : JAD</i> . 2015;45(1):35-43.	Utfallet överensstämmer inte med PICO

Jongbloed W, van Dijk KD, Mulder SD, van de Berg WD, Blankenstein MA, van der Flier W, et al. Clusterin Levels in Plasma Predict Cognitive Decline and Progression to Alzheimer's Disease. <i>Journal of Alzheimer's disease : JAD</i> . 2015;46(4):1103-10.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Kester MI, Teunissen CE, Crimmins DL, Herries EM, Ladenson JH, Scheltens P, et al. Neurogranin as a Cerebrospinal Fluid Biomarker for Synaptic Loss in Symptomatic Alzheimer Disease. <i>JAMA neurology</i> . 2015;72(11):1275-80.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Lanari A, Parnetti L. Cerebrospinal fluid biomarkers and prediction of conversion in patients with mild cognitive impairment: 4-Year follow-up in a routine clinical setting. <i>TheScientificWorldJournal</i> . 2009;9:961-6.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Lauridsen C, Sando SB, Shabnam A, Moller I, Berge G, Grontvedt GR, et al. Cerebrospinal Fluid Levels of Amyloid Beta 1-43 in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment or Early Alzheimer's Disease: A 2-Year Follow-Up Study. <i>Frontiers in aging neuroscience</i> . 2016;8:30.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Lehallier B, Essioux L, Gayan J, Alexandridis R, Nikolcheva T, Wyss-Coray T, et al. Combined Plasma and Cerebrospinal Fluid Signature for the Prediction of Midterm Progression From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease. <i>JAMA neurology</i> . 2015:1-10.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Lewczuk P, Kornhuber J, Toledo JB, Trojanowski JQ, Knapik-Czajka M, Peters O, et al. Validation of the Erlangen Score Algorithm for the Prediction of the Development of Dementia due to Alzheimer's Disease in Pre-Dementia Subjects. <i>Journal of Alzheimer's disease : JAD</i> . 2015;48(2):433-41.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Xu W, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> . 2016;87(5):476-84.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Marelli C, Gutierrez LA, Menjot de Champfleur N, Charroud C, De Verbizier D, Touchon J, et al. Late-onset behavioral variant of frontotemporal lobar degeneration versus Alzheimer's disease: Interest of cerebrospinal fluid biomarker ratios. <i>Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)</i> . 2015;1(3):371-9.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Maruyama M, Matsui T, Tanji H, Nemoto M, Tomita N, Ootsuki M, et al. Cerebrospinal Fluid Tau Protein and Periventricular White Matter Lesions in Patients with Mild Cognitive Impairment: Implications for 2 Major Pathways. <i>Archives of Neurology</i> . 2004;61(5):716-20.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Michaud TL, Kane RL, McCarten JR, Gaugler JE, Nyman JA, Kuntz KM. Risk Stratification Using Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Patients with Mild Cognitive Impairment: An Exploratory Analysis. <i>Journal of Alzheimer's disease : JAD</i> . 2015;47(3):729-40.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis of 51 studies. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> . 2009;80(9):966-75.	Kvaliteten bedömdes som låg
Mo J. Efficacy of the phosphorylated tau p181 for the alzheimer's disease dementia-a systematic review and meta analysis. <i>Value in Health</i> . 2014;17(7):A453-A4.	Publikationsform överensstämmer inte med PICO
Mo JA, Lim JH, Sul AR, Lee M, Youn YC, Kim HJ. Cerebrospinal fluid β -amyloid1-42 levels in the differential diagnosis of Alzheimer's disease - Systematic review and meta-analysis. <i>PloS one</i> . 2015;10(2).	Populationen överensstämmer inte med PICO
Monge AJ, Blanco CM, Leiva SC, Flors L, Munoz RC, Sanchez PJ, et al. A comparison of early diagnostic utility of Alzheimer disease biomarkers in brain magnetic resonance and cerebrospinal fluid. [Spanish]. <i>Neurologia (Barcelona, Spain) [Internet]</i> . 2014; 29(7):[397-401 pp.].	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Morimoto S, Takao M, Hatsuta H, Nishina Y, Komiya T, Sengoku R, et al. Homovanillic acid and 5-hydroxyindole acetic acid as biomarkers for dementia with Lewy bodies and coincident Alzheimer's disease: An autopsy-confirmed study. <i>PloS one</i> . 2017;12(2):e0171524.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Niemantsverdriet E, Goossens J, Struyfs H, Martin JJ, Goeman J, De Deyn PP, et al. Diagnostic Impact of Cerebrospinal Fluid Biomarker (Pre-)Analytical Variability in Alzheimer's Disease. <i>Journal of Alzheimer's disease : JAD</i> . 2016;51(1):97-106.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Oboudiyat C, Gefen T, Varelas E, Weintraub S, Rogalski E, Bigio EH, et al. Cerebrospinal fluid markers detect Alzheimer's disease in nonamnesic dementia. <i>Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association</i> . 2017.	Populationen överensstämmer inte med PICO
Olsson B, Hertez J, Lautner R, Zetterberg H, Nägga K, Höglund K, et al. Microglial markers are elevated in the prodromal phase of Alzheimer's disease and vascular dementia.	Utfallet överensstämmer inte

Journal of Alzheimer's Disease. 2013;33(1):45-53.	med PICO
Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2016.	Utfallet överensstämmer inte med PICO. Ingående artiklar inkluderades
Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, Johansson P, Minthon L, Blennow K, et al. Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. Neurology. 2015;85(14):1240-9.	Populationen överensstämmer inte med PICO
Perani D, Cerami C, Caminiti SP, Santangelo R, Coppi E, Ferrari L, et al. Cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2016;43(3):499-508.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Perneckzy R, Tsolakidou A, Arnold A, Diehl-Schmid J, Grimmer T, Förstl H, et al. CSF soluble amyloid precursor proteins in the diagnosis of incipient Alzheimer disease. Neurology. 2011;77(1):35-8.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Rivero-Santana A, Ferreira D, Perestelo-Pérez L, Westman E, Wahlund LO, Sarría A, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Differential Diagnosis between Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: Systematic Review, HSROC Analysis, and Confounding Factors. Journal of Alzheimer's Disease. 2017;55(2):625-44.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Rosa M, Perucchi J, Medeiros L, Fernandes B, Fernandes dRM, Silva B. Accuracy of cerebrospinal fluid A beta 1-42 for Alzheimer's disease diagnosis: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects [Internet]. 2014; (2):[443-54 pp.].	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Ruan Q, D'Onofrio G, Sancarlo D, Greco A, Yu Z. Potential fluid biomarkers for pathological brain changes in Alzheimer's disease: Implication for the screening of cognitive frailty. Molecular medicine reports. 2016;14(4):3184-98.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Schjonning Nielsen M, Simonsen AH, Siersma V, Hasselbalch SG, Høgh P. Are CSF Biomarkers Useful as Prognostic Indicators in Diagnostically Unresolved Cognitively Impaired Patients in a Normal Clinical Setting. Dementia and geriatric cognitive disorders extra. 2016;6(3):465-76.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Schmand B, Huizenga HM, van Gool WA. Meta-analysis of CSF and MRI biomarkers for detecting preclinical Alzheimer's disease. Psychological Medicine. 2009;1-11.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Seeburger JL, Holder DJ, Combrinck M, Joachim C, Laterza O, Tanen M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers distinguish postmortem-confirmed Alzheimer's disease from other dementias and healthy controls in the OPTIMA cohort. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2015;44(2):525-39.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Simonsen AH, Herukka SK, Andreassen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association. 2017;13(3):274-84.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Skogseth RE, Fladby T, Mulugeta E, Aarsland D. [Biomarkers in spinal fluid of patients with dementia]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2011;131(22):2235-8.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Struyfs H, Niemantsverdriet E, Goossens J, Franssen E, Martin JJ, De Deyn PP, et al. Cerebrospinal Fluid P-Tau181P: Biomarker for Improved Differential Dementia Diagnosis. Frontiers in neurology. 2015;6:138.	Populationen överensstämmer inte med PICO
Tang W, Huang Q, Wang Y, Wang ZY, Yao YY. Assessment of CSF Aβ42 as an aid to discriminating Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment: A meta-analysis of 50 studies. Journal of the neurological sciences. 2014;345(1):26-36.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Tang W, Huang Q, Yao YY, Wang Y, Wu YL, Wang ZY. Does CSF p-tau181 help to discriminate Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment? A meta-analysis of the literature. Journal of Neural Transmission. 2014;121(12):1541-53.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Tarnanas I, Tsohaki A, Wiederhold M, Wiederhold B, Tsohaki M. Five-year biomarker progression variability for Alzheimer's disease dementia prediction: Can a complex instrumental activities of daily living marker fill in the gaps? Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands). 2015;1(4):521-32.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Toledo JB, Korff A, Shaw LM, Trojanowski JQ, Zhang J. CSF α-synuclein improves diagnostic and prognostic performance of CSF tau and Aβ in Alzheimer's disease. Acta neuropathologica. 2013;126(5):683-97.	Utfallet överensstämmer inte med PICO

Van Harten AC, Kester MI, Visser PJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YAL, Van Der Flier WM, et al. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: A meta-analysis. <i>Clinical chemistry and laboratory medicine</i> . 2011;49(3):353-66.	Kvaliteten bedömdes som låg
Vanderstichele H, De Meyer G, Andreasen N, Kostanjevecki V, Wallin A, Olsson A, et al. Amino-truncated β -amyloid42 peptides in cerebrospinal fluid and prediction of progression of mild cognitive impairment. <i>Clinical chemistry</i> . 2005;51(9):1650-60.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Wang HF, Tan L, Cao L, Zhu XC, Jiang T, Tan MS, et al. Application of the IWG-2 Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease to the ADNI. <i>Journal of Alzheimer's disease : JAD</i> . 2016;51(1):227-36.	Utfallet överensstämmer inte med PICO
Zhou B, Teramukai S, Yoshimura K, Fukushima M. Validity of cerebrospinal fluid biomarkers as endpoints in early-phase clinical trials for Alzheimer's disease. <i>Journal of Alzheimer's disease : JAD</i> . 2009;18(1):89-102.	Utfallet överensstämmer inte med PICO

Bilaga 3. Tabell över inkluderade studier

Primärstudier

#	Författare, år	Studiedesign	Population (indextest) Medelålder (referenstest) Andel kvinnor	Tröskelvärden	Effektmått A CSF antal med MCI-AD och med MCI-stabil vid uppföljningen	Effektmått B Sensitivitet och Specificitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
1	Agosta 2014	Kohort Longitudinell 3 år	MCI (NIA/AA (Albert 2011)) n=51, 69 år, kvinnor 47 % MCI-AD (NINCDS-ADRDA (McKhann 2011))	Kvot A β 42/p-tau: 7,53 (xMAP)	MCI-stabil n=37 MCI-AD n=14 MCI till AD 27 %	<u>MCI-stabil mot MCI-AD</u> Kvot A β 42/p-tau: Sens = 79 % Spec = 64 % Sant positiva = 11 Falskt negativa = 3 Sant negativa = 24 Falskt positiva = 13	Medelhög	Uppdateringssökning 2017 Antalet sant positiva, falskt negativa, sant negativa och falskt positiva har beräknats baserat på sensitivitet och specificitet
2	Bjerke, 2009	Kohort Longitudinell 4 år Patienter togs in i följd	MCI (IWG (Winblad 2004), Petersen 2004) n=162 MCI-AD (DSM-III-R (Am Psych Assoc 1987), NINCDS-ADRDA (McKhann 1984), ICD-10 (WHO, 1992)) 68 år MCI-stabil 62 år MCI-MD 69 år MCI-SVD 68 år Kvinnor 58 %	Normaliserade värden mot ELISA-standard: t-tau 611 pg/ml (xMAP) p-tau 69 pg/ml (xMAP) A β 42 430 pg/ml (xMAP)	MCI-AD n=20 MCI-SVD n=9 MCI-MD n=15 MCI-stabil n=118 MCI till AD 12 %	<u>MCI-AD mot MCI-SVD</u> <u>t-tau</u> Sens = 67 % Spec = 100 % Sant positiva = 13 Falskt negativa = 7 Sant negativa = 9 Falskt positiva = 0 <u>p-tau (MCI-AD n=18)</u> Sens = 78 % Spec = 89 % Sant positiva = 14 Falskt negativa = 4 Sant negativa = 8 Falskt positiva = 1 <u>Aβ42</u> Sens = 72 % Spec = 89 % Sant positiva = 14 Falskt negativa = 6 Sant negativa = 8 Falskt positiva = 1	Medelhög	Bias bedömd i SÖ av Olsson 2016 Antalet sant positiva, falskt negativa, sant negativa och falskt positiva har beräknats baserat på sensitivitet och specificitet

3	Brys, 2009	Kohort Longitudinell 2 år	MCI-stabil (Reisberg 1982, DSM-IV (Am Psych Assoc 1994), NINCDS- ADRDA (McKhann 1984)) n=43, 72 år MCI-AD (Reisberg 1982, DSM-IV (Am Psych Assoc 1994), NINCDS- ADRDA (McKhann 1984)) n=22, 71 år Kvinnor MCI- stabil 35 %, MCI- AD 73 %	p-tau 38,6 pg/l (ELISA) t-tau 605,5 pg/l (ELISA) Nivå fixerad på sens 82 %: p-Tau 21,84 pg/l t-Tau 415,5 pg/l	MCI-AD n=22 MCI-stabil n=43 MCI till AD 34 %	<u>MCI-AD mot MCI-stabil</u> <u>p-Tau</u> Sens = 73 % Spec = 88 % Sant positiva = 16 Falskt negativa = 6 Sant negativa = 38 Falskt positiva = 5 <u>t-Tau</u> Sens = 68 % Spec = 91 % Sant positiva = 15 Falskt negativa = 7 Sant negativa = 39 Falskt positiva = 4 <u>p-Tau vid fixerad sens 82 %:</u> Sens = 82 % Spec = 80 % Sant positiva = 18 Falskt negativa = 4 Sant negativa = 34 Falskt positiva = 9 <u>t-tau vid fixerad sens 82 %:</u> Sens = 82 % Spec = 70 % Sant positiva = 18 Falskt negativa = 4 Sant negativa = 30 Falskt positiva = 13	Medelhög	Bias bedömd i SÖ av Olsson 2016 Antalet sant positiva, falskt negativa, sant negativa och falskt positiva har beräknats baserat på sensitivitet och specificitet
4	Buchhave 2012	Kohort Longitudinell (Uppföljning i medeltal 9,2 år)	MCI n=134 (Petersen 2004) MCI-AD (NINCDS-ADRDA, (McKhann 1984))	Aβ42 505 pg/ml (xMAP) Aβ42/p-Tau 6,16 (xMAP)	MCI-AD n=72 MCI-stabil n=41 MCI-annat n=21 MCI till AD 54 %	<u>MCI-AD mot (MCI-stabil +MCI annat)</u> <u>Aβ42</u> Sens = 90 % Spec = 76 % Sant positiva = 65 Falskt negativa = 7	Medelhög	Studie och data från Ferreira 2014 Studiedata överlappar med Hansson 2007

			73,9 år MCI-stabil 61,9 år MCI-annat 71,1 år Kvinnor 55 %			Sant negativa = 48 Falskt positiva = 15 <u>Aβ42/p-Tau</u> Sens = 88 % Spec = 90 % Sant positiva = 63 Falskt negativa = 9 Sant negativa = 56 Falskt positiva = 6		
5	Ewers 2012	Kohort Longitudinell (Uppföljning i medeltal 2,3 år)	MCI n=130 (ADNI) MCI-AD (NINCDS-ADRDA (McKhann 1984)) 74,6 år MCI-stabil 73,4 år Kvinnor 63,8 %	Metod och tröskelvärden och inte angivet (xMAP)	MCI-AD n=58 MCI-Stabil n=72 MCI till AD 45 %	<u>MCI-AD mot MCI-stabil</u> <u>t-tau</u> Sens = 60 % Spec = 58 % Sant positiva = 35 Falskt negativa = 23 Sant negativa = 42 Falskt positiva = 30 <u>p-tau</u> Sens = 64 % Spec = 58 % Sant positiva = 37 Falskt negativa = 21 Sant negativa = 42 Falskt positiva = 30	Medelhög	Studie och data från Ferreira 2014.
6	Forlenza-2015	Kohort Longitudinell, medeluppföljnings tid 2 år	MCI (Petersen 2001) n=68, 70 år, kvinnor 77 % MCI-AD (NINCDS-ADRDA (McKhann 1984))	Aβ42: 416 pg/ml (xMAP) p-tau: 36,1 pg/ml (xMAP) t-tau: 76,7 pg/ml (xMAP) Kvot Aβ42/p-tau: 9,53 Kvot Aβ42/t-tau: 4,13	MCI-AD n=19 MCI-stabil n=49 MCI till AD 28 %	<u>MCI-AD mot MCI-stabil</u> <u>Aβ42</u> Sens = 79 % Spec = 42 % Sant positiva = 15 Falskt negativa = 4 Sant negativa = 21 Falskt positiva = 28 <u>p-tau</u> Sens = 84 % Spec = 46 % Sant positiva = 16 Falskt negativa = 3 Sant negativa = 23 Falskt positiva = 26 <u>t-tau</u> Sens = 79 % Spec = 50 %	Medelhög	Uppdateringssökning 2017 Antalet sant positiva, falskt negativa, sant negativa och falskt positiva har beräknats baserat på sensitivitet och specificitet

						<p>Sant positiva = 15 Falskt negativa = 4 Sant negativa = 24 Falskt positiva = 25</p> <p><u>Kvot Aβ42/p-tau</u> Sens = 90 % Spec = 65 % Sant positiva = 17 Falskt negativa = 2 Sant negativa = 32 Falskt positiva = 17</p>		
7	Gaser 2013	Kohort Longitudinell (Uppföljning i minst 3 år)	<p>MCI (ADNI) n=99</p> <p>MCI-AD tidig grupp 73,4 år</p> <p>MCI-AD sen grupp 76,3 år (NINCDS-ADRDA)</p> <p>MCI-stabil n=33 76,3 år (NINCDS-ADRDA)</p> <p>Kvinnor 35 %</p>	Metod och tröskelvärden inte angivet (xMAP)	<p>MCI-AD n=66 (MCI-AD tidig n=32 MCI-AD sen n=34)</p> <p>MCI-Stabil n=33</p> <p>MCI till AD 67 %</p>	<p><u>MCI-AD mot MCI-stabil</u></p> <p><u>t-tau</u> Sens = 88 % Spec = 39 % Sant positiva = 58 Falskt negativa = 8 Sant negativa = 13 Falskt positiva = 20</p> <p><u>p-tau</u> Sens = 68 % Spec = 58 % Sant positiva = 45 Falskt negativa = 21 Sant negativa = 19 Falskt positiva = 14</p> <p><u>Aβ42</u> Sens = 89 % Spec = 36 % Sant positiva = 59 Falskt negativa = 7 Sant negativa = 12 Falskt positiva = 21</p> <p><u>Aβ42/p-tau</u> Sens = 92 % Spec = 42 % Sant positiva = 61 Falskt negativa = 5 Sant negativa = 14 Falskt positiva = 19</p>	Medelhög	<p>Studie och data från Ferreira 2014</p> <p>Antalet sant positiva, falskt negativa, sant negativa och falskt positiva har beräknats baserat på sensitivitet och specificitet</p> <p>Data för Tau och p-Tau överlappar med data från Ewers 2012</p>

8	Hertze, 2010	Kohort Longitudinell (uppföljning i medeltal 4,7 år)	<p>MCI (Petersen 2004) n=159</p> <p>MCI-stabil 69 år</p> <p>MCI-AD (DSM-III-R och NINCDC-ADRDA (McKhann1984)) 76 år</p> <p>MCI-annan 72 år</p> <p>Kvinnor 57,2 %</p>	<p>t-tau 100 pg/ml (xMAP)</p> <p>p-tau 51 pg/ml (xMAP)</p> <p>Aβ42 209 pg/ml (xMAP)</p> <p>Kvot Aβ42/p-tau=6,6</p>	<p>MCI-AD n=52</p> <p>MCI-stabil n=82</p> <p>MCI annat n=25</p> <p>MCI till AD 33 %</p>	<p><u>MCI-AD mot MCI-stabil + MCI-annan (n=152)</u></p> <p><u>t-tau</u></p> <p>Sens = 73 %</p> <p>Spec = 77 %</p> <p>Sant positiva = 38</p> <p>Falskt negativa = 14</p> <p>Sant negativa = 82</p> <p>Falskt positiva = 25</p> <p><u>p-tau</u></p> <p>Sens = 42 %</p> <p>Spec = 90 %</p> <p>Sant positiva = 22</p> <p>Falskt negativa = 30</p> <p>Sant negativa = 96</p> <p>Falskt positiva = 11</p> <p><u>Aβ42</u></p> <p>Sens = 90 %</p> <p>Spec = 71 %</p> <p>Sant positiva = 47</p> <p>Falskt negativa = 5</p> <p>Sant negativa = 76</p> <p>Falskt positiva = 31</p> <p><u>Aβ42/p-Tau</u></p> <p>Sens = 87 %</p> <p>Spec = 72 %</p> <p>Sant positiva = 45</p> <p>Falskt negativa = 7</p> <p>Sant negativa = 77</p> <p>Falskt positiva = 30</p>	Medelhög	<p>Bias bedömd i SÖ av Olsson 2016</p> <p>Bias bedömd i SÖ av Olsson 2016</p> <p>Antalet sant positiva, falskt negativa, sant negativa och falskt positiva har beräknats baserat på sensitivitet och specificitet</p>
9	Herukka, 2005	Kohort Longitudinell (median uppföljningstid 3 år)	<p>MCI (Petersen 2001) n=78</p> <p>MCI-stabil 71 år</p> <p>MCI-AD (diagnosmetod ej angiven) 70 år</p> <p>Kvinnor 59 %</p>	<p>t-tau 399 pg/ml (ELISA)</p> <p>p-tau 70 pg/ml (ELISA)</p> <p>Aβ42 452 pg/ml (ELISA)</p>	<p>MCI-AD n=23</p> <p>MCI-stabil n=55</p> <p>MCI till AD 29 %</p>	<p><u>MCI-AD mot MCI-stabil</u></p> <p><u>t-tau</u></p> <p>Sens = 87,0 %</p> <p>Spec = 52,7 %</p> <p>Sant positiva = 20</p> <p>Falskt negativa = 3</p> <p>Sant negativa = 29</p> <p>Falskt positiva = 26</p> <p><u>p-tau</u></p> <p>Sens = 87,0 %</p> <p>Spec = 52,7 %</p> <p>Sant positiva = 20</p>	Medelhög	<p>Bias bedömd i SÖ av Olsson 2016</p>

						<p>Falskt negativa = 3 Sant negativa = 29 Falskt positiva = 26</p> <p><u>Aβ42</u> Sens = 69,6 % Spec = 74,5 % Sant positiva = 16 Falskt negativa = 7 Sant negativa = 41 Falskt positiva = 14</p> <p><u>Aβ42/p-Tau</u> Sens = 60,9 % Spec = 87,3 % Sant positiva = 14 Falskt negativa = 9 Sant negativa = 48 Falskt positiva = 7</p>		
10	Mattsson 2014	Kohort Longitudinell, uppföljningstid 3 år	<p>MCI (ADNI-2) n=224</p> <p>MCI-AD (ADNI-2 (NINCDS-ADRDA)) 72 år, kvinnor 44 %</p> <p>MCI-stabil 72 år, kvinnor 46 år</p>	<p>A priori Aβ42: 192 pg/ml(xMAP)</p> <p>A posteriori Aβ42: 174 pg/ml (xMAP)</p>	<p>MCI-AD n=59 MCI-stabil n=165</p> <p>MCI till AD 26 %</p>	<p><u>MCI-AD mot MCI-stabil</u></p> <p><u>A priori Aβ42</u> Sens = 92 % Spec = 50 % Sant positiva = 54 Falskt negativa = 5 Sant negativa = 83 Falskt positiva = 82</p> <p><u>A posteriori Aβ42</u> Sens = 88 % Spec = 61 % Sant positiva = 52 Falskt negativa = 7 Sant negativa = 100 Falskt positiva = 65</p>	Medelhög	<p>Uppdateringssökning 2017</p> <p>Patientmaterial från ADNI-2-databasen.</p> <p>Antalet sant positiva, falskt negativa, sant negativa och falskt positiva har beräknats baserat på sensitivitet och specificitet.</p> <p>Tröskelvärden framtagna a posteriori baseras på en logistisk regressionsmodell justerad för kön och ålder.</p>
11	Mazzeo 2016	Kohort Longitudinell medeluppföljningstid 3,1 år (1 till 6 års uppföljningstid)	<p>MCI (IWG (Winblad 2004)) n=96</p> <p>MCI-AD (NINCDS-ADRDA (McKhann 2011)), 73 år, kvinnor 54 %</p> <p>MCI-stabil</p>	<p>Aβ42: 500 pg/ml (ELISA) t-tau: 350 pg/ml (ELISA) p-tau: 61 pg/ml (ELISA) Kvot t-tau/Aβ42: 0,5 Kvot p-tau/Aβ42: 0,12</p>	<p>MCI-AD n=37 MCI-stabil n=52 MCI-annan n=7</p> <p>MCI till AD 39 %</p>	<p><u>MCI-AD mot MCI-stabil/MCI-annan</u></p> <p><u>Aβ42</u> Sens = 81 % Spec = 66 % Sant positiva = 30 Falskt negativa = 7 Sant negativa = 39 Falskt positiva = 20</p> <p><u>t-tau</u> Sens = 51 %</p>	Medelhög	<p>Uppdateringssökning 2017</p> <p>Antalet sant positiva, falskt negativa, sant negativa och falskt positiva har beräknats baserat på sensitivitet och specificitet.</p>

			MCI-annan (Román 1993, Gorno-Tempini 2011, McKeith 2004)			<p>Spec = 80 % Sant positiva = 19 Falskt negativa = 18 Sant negativa = 47 Falskt positiva = 12</p> <p><u>p-tau</u> Sens = 73 % Spec = 64 % Sant positiva = 27 Falskt negativa = 10 Sant negativa = 38 Falskt positiva = 21</p> <p><u>Kvot p-tau/Aβ42</u> Sens = 78 %; Spec = 79 % Sant positiva = 29 Falskt negativa = 8 Sant negativa = 46 Falskt positiva = 13</p>		
12	Nesteruk 2016	Kohort Longitudinell (Uppföljning 2 år)	<p>MCI n=40 (IWG (Winblad 2004))</p> <p>MCI-AD 70 år (NIA/AA (Albert 2011))</p> <p>MCI-stabil 61 år</p> <p>Kvinnor 55 %</p>	<p>Aβ42 609,54 pg/ml (ELISA)</p> <p>t-tau 277,02 pg/ml (ELISA)</p> <p>p-tau 55,08 pg/ml (ELISA)</p>	<p>MCI-AD n=9</p> <p>MCI-stabil n=31</p> <p>MCI till AD 23 %</p>	<p><u>MCI-AD mot MCI-stabil</u></p> <p><u>p-tau</u> Sens = 67 % Spec = 84 % Sant positiva = 6 Falskt negativa = 3 Sant negativa = 26 Falskt positiva = 5</p> <p><u>t-tau</u> Sens = 67 % Spec = 65 % <u>Sant pos: 6</u> <u>Falskt neg: 3</u> <u>Sant neg: 20</u> <u>Falskt pos: 11</u></p> <p><u>Aβ42</u> Sens = 78 % Spec = 65 % Sant positiva = 7 Falskt negativa = 2 Sant negativa = 20</p>	Medelhög	Uppdateringssökning 2017

						Falskt positiva = 11		
13	Parnetti 2012	Kohort Longitudinell (Uppföljning i medeltal 3,4 år) Patienter togs in i följd	MCI n=90 MCI-stabil (Petersen 1999) 66 år MCI-AD (NINCDS-ADRDA (McKhann 1984)) 67 år Kvinnor 49 %	Ej angivet (ELISA)	MCI-AD n=32 MCI-stabil n=58 MCI till AD 36 %	<u>MCI-AD mot MCI-stabil</u> <u>Aβ42</u> Sens = 56 % Spec = 97 % Sant positiva = 18 Falskt negativa = 14 Sant negativa = 56 Falskt positiva = 2 <u>Aβ42/p-Tau</u> Sens = 81 % Spec = 95 % Sant positiva = 26 Falskt negativa = 6 Sant negativa = 55 Falskt positiva = 3	Medelhög	Studie och data från Ferreira 2014
14	Pascoal 2016	Kohort Longitudinell kohort (Uppföljning i medeltal 2 år)	MCI n=302 i analysen(ADNI) Alla grupper mellan 70 till 73 år Kvinnor 67 % till 83 %	p-tau 23 pg/ml (xMAP)		<u>MCI-AD mot MCI-stabil</u> <u>p-tau</u> Sens = 95 % Spec = 31 % <u>Sant pos = 56</u> <u>Falskt neg = 3</u> <u>Sant neg = 76</u> <u>Falskt pos = 167</u>	Medelhög	Uppdateringssökning 2017 ADNI
15	Prestia 2015	Kohort Longitudinell (Uppföljning i medeltal 2,3 år)	MCI n=73 (Petersen 1999) MCI-AD 67,6 år (NINCDS-ADRDA, McKhann 1984) MCI-Stabil 65,3 år Kvinnor 56 %	Aβ42 450 till 550 pg/ml (ELISA) t-Tau 375 till 500 pg/ml (ELISA)	MCI-AD n=29 MCI-Stabil n=44 MCI till AD 40 %	<u>MCI-AD mot MCI-stabil</u> <u>t-tau</u> Sens = 59 % Spec = 73 % Sant positiva = 17 Falskt negativa = 12 Sant negativa = 32 Falskt positiva = 12 <u>Aβ42</u> Sens = 72 % Spec = 66 % Sant positiva = 21 Falskt negativa = 8 Sant negativa = 29 Falskt positiva = 15	Medelhög	Uppdateringssökning 2017

16	Prestia, 2013	Kohort Longitudinell (Uppföljning i upp till 3 år)	MCI med tecken på tidig AD n=57 (ADNI) och n=36 (TOMC- databasen) ADNI 75 ± 8 år (n=34) TOMC 71 ± 7 år (n=18)	t-tau 93 pg/ml (ADNI; xMAP) t-tau 450 pg/ml (TOMC; ELISA på 50- 70-åringar) t-tau 500 pg/ml (TOMC; ELISA på 71- 93-åringar) Aβ42 192 pg/ml (ADNI; xMaP) Aβ42 500 pg/ml (ELISA)	MCI-AD (TOMC) n=18 MCI-stabil (TOMC) n=18 MCI till AD (TOMC) 50 % MC-AD (ADNI) n=24 MC-stabil (ADNI) n=33 MC till AD (ADNI) 42 %	<u>MCI-pAD mot stabil MCI</u> <u>Aβ42 (xMAP-ADNI)</u> Sens = 79 % [59 % till 91 %] (n=24) Spec = 27 % [15 % till 44 %] (n=33) sant positiva = 19 falskt negativa = 5 sant negativa = 9 falskt positiva = 24 <u>Aβ42 (ELISA-TOMC)</u> Sens = 94 % [74 % till 99 %] (n=18) Spec = 50 % [29 % till 71 %] (n=18) sant positiva = 17 falsk negativa = 1 sant negativa = 9 falskt positiva = 9 <u>t-tau (xMAP-ADNI)</u> Sens = 46 % [28 % till 65 %] (n=24) Spec = 61 % [44 % till 75 %] (n=33) sant positiva = 11 falskt negativa = 13 sant negativa = 20 falskt positiva = 13 <u>t-tau (ELISA-TOMC)</u> Sens = 61 % [39 % till 80 %] [(n=18) Spec = 83 % [61 % till 94 %](n=18) sant positiva = 11 falskt negativa = 7 sant negativa = 15 falskt positiva = 3	Medelhög	Bias bedömd i SÖ av Olsson 2016 Patienter med tecken på tidig AD inkluderas Data från författarna
17	Prestia 2013	Kohort Longitudinell (Uppföljning i medeltal 2år)	MCI (Petersen 1999) n=73 MCI-AD (NINCDS-ADRDA (McKhann 1984)) 67,6 ± 8,9 (52 till 83) år; kvinnor 52 %	Aβ42 500 pg/ml (ELISA)	MCI-AD n=29 MCI-stabil n=44	<u>MCI-AD mot MCI-stabil</u> <u>Aβ42</u> Sens = 73 % Spec = 66 % sant positiva = 21 falskt negativa = 8 sant negativa = 29 falskt positiva = 15	Medelhög	Bias bedömd i SÖ av Olsson 2016

			MCI-stabil 65,3 ± 9,4 (50 till 85) år; kvinnor 62 %					
18	Rhodi Meester 2016	Kohort Longitudinell (Uppföljning i mediantal 3 år)	MCI n=137 (Petersen 2004 och NIA/AA (Albert 2011)) MCI-stabil 68 år MCI-AD (NINCDS-ADRDA (McKhann 1984, McKhann 2011)) 72 år Kvinnor 46 %	Intern t-tau 375 pg/ml (ELISA) p-tau 52 pg/ml (ELISA) Aβ42 550 pg/ml (ELISA)	MCI-AD n=85 MCI-stabil n=52 MCI till AD 62 %	<u>MCI-AD mot MCI-stabil</u> <u>t-tau</u> Sens = 85 % Spec = 67 % Sant positiva = 72 Falskt negativa = 13 Sant negativa = 35 Falskt positiva = 17 <u>p-tau</u> Sens = 88 % Spec = 58 % Sant positiva = 75 Falskt negativa = 10 Sant negativa = 30 Falskt positiva = 22 <u>Aβ42</u> Sens = 68 % Spec = 73 % Sant positiva = 58 Falskt negativa = 27 Sant negativa = 38 Falskt positiva = 14	Medelhög	Uppdateringssökning 2017 Medelålder och andel kvinnor är baserat på ytterligare individer än vad som ingår i gruppen
19	Sierra-Rio 2016	Kohort Longitudinell (Uppföljning i medeltal 3 år)	MCI (Petersen 2001) n=94, 68 år; kvinnor 48 % MCI-AD (NINDCD-ADRDA (McKhann 2011)) MCI-normal MCI lågt Aβ42/p-Tau ratio 64 år med högt Aβ42/p-Tau ratio 66 år Kvinnor	<u>Aβ42/p-tau 6.43 (ELISA) Enligt Welge 2009</u>	MCI-AD n=45 MCI-stabil n=33 MCI-annan n=11 MCI-normal n=5 MCI till AD 48 %	<u>MCI-AD mot (MCI-stabil + MCI-annan + MCI-normal)</u> <u>Kvot Aβ42/p-tau</u> Sens = 84 % Spec = 82 % Sant positiva = 38 Falskt negativa = 7 Sant negativa = 40 Falskt positiva = 9	Medelhög	Uppdateringssökning 2017 Sensitivitet och specificitet är beräknat

			33 % med låg kvot Aβ42/p-Tau 62 % med hög kvot Aβ42/p-Tau					
20	Stomrud, 2015	Kohort Longitudinell (Uppföljning i 9 år)	Normal n=44; 72 år Normal-AD (NINDCD-ADRDA (McKhann 1984) Normal-normal Kvinnor 66 %	<u>Aβ42 192 pg/ml (xMAP)</u>	AD n=5 Normal-normal n=38 Normal till AD 11 %	<u>Normal-AD mot normal-normal</u> <u>Aβ42</u> Sens = 100 % Spec = 82 % Sant positiva = 5 Falskt negativa = 0 Sant negativa = 32 Falskt positiva = 7	Medelhög	Uppdateringssökning 2017 Sensitivitet och specificitet är beräknat
21	Vos 2013	Kohort Longitudinell (Uppföljning 2 år)	MCI (Petersen 2004) n=191 (130 amnestisk and 61 inte amnestisk) MCI-AD (DSM-IV (Am Psych Assoc 1994), NINCDS-ADRDA (McKhann 1984)) Medelålder inte tillgänglig för urvalet. Kvinnor inte tillgänglig för urvalet	Aβ42 500 pg/ml (ELISA) t-tau 450 pg/ml för <70 år och 500 pg/ml för >70 år (ELISA)	MCI-AD amnestisk n=53 MCI-Stabil amnestisk n=76 MCI-AD inte amnestisk n=20 MCI-stabil inte amnestisk n=41 MCI till AD amnestisk 41 % MCI till AD inte amnestisk 33 %	<u>MCI-AD mot MCI-stabil (amnestisk)</u> <u>t-tau</u> Sens = 74 % Spec = 61 % Sant positiva = 39 Falskt negativa = 14 Sant negativa = 46 Falskt positiva = 30 <u>(inte amnestisk)</u> <u>t-tau</u> Sens = 60 % Spec = 78 % Sant positiva = 12 Falskt negativa = 8 Sant negativa = 32 Falskt positiva = 9 <u>(amnestisk)</u> <u>Aβ42</u> Sens = 75 % Spec = 58 % Sant positiva = 41 Falskt negativa = 14 Sant negativa = 44	Medelhög	Studie och data från Ferreira 2014

						Falskt positiva = 32		
--	--	--	--	--	--	----------------------	--	--

(inte amnestisk)

Aβ42

Sens = 55 %

Spec = 71 %

Sant positiva = 11

Falskt negativa = 9

Sant negativa = 29

Falskt positiva = 12

CSF = Cerebrospinalvätska (engelska: cerebrospinal fluid); MCI = lindrig kognitiv störning (engelska: mild cognitive impairment); AD = Alzheimers sjukdom; MCI-AD = patient som hade lindrig kognitiv störning som baslinjevärde och Alzheimers sjukdom som slutvärde; n = antal; DSM-III-R = en standard för diagnostisering av psykiatriska sjukdomstillstånd och störningar; NINCDS-ADRDA = en standard för diagnostisering av Alzheimers sjukdom; ICD-10 = en standard för klassificering av sjukdomar; MCI-stabil = patient som hade lindrig kognitiv störning som baslinjevärde samt som slutvärde; MD = blandform av demens; MCI-MD = patient som hade lindrig kognitiv störning som baslinjevärde och en blandform av demens som slutvärde; SVD = subkortikal vaskulär demens; MCI-SVD = patient som hade lindrig kognitiv störning som baslinjevärde och subkortikal vaskulär demens som slutvärde; ELISA = enzymkopplad immunabsorberande analys; ng/l = nanogram per liter; t-tau = totalt tau; xMAP = en teknik för bioanalys; p-tau = fosforylerat tau; Aβ42 = Amyloid β 1-42; sens = sensitivitet; spec = specificitet; SÖ = systematisk översikt; DSM-IV = en standard för diagnostisering av psykiatriska sjukdomstillstånd och störningar; pg/l = picogram per liter; MCI-annan = patient som hade lindrig kognitiv störning som baslinjevärde och demens som ej var Alzheimers sjukdom som slutvärde; 95 % KI = 95-procentigt konfidensintervall; ADNI = the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, en databas med kliniska data relevanta för Alzheimers sjukdom; TOMC = en databas med kliniska data relevanta för Alzheimers sjukdom från the Translational Outpatient Memory Clinic; Normal = kognitivt normal; MCI-normal = patient som hade lindrig kognitiv störning som baslinjevärde och kognitivt normal som slutvärde; Normal-AD = Patient som hade kognitivt normal som baslinjevärde och hade Alzheimers sjukdom som slutvärde; normal-normal = individ som hade kognitivt normal som baslinjevärde och slutvärde.

Bilaga 4. Kovariatanalys

Resultaten för A β 42, t-tau, p-tau respektive för kvoten mellan A β 42 och p-tau från samtliga studier där individerna hade MCI som baslinjediagnos sammanställdes med metaanalys baserad på hierarkisk summa ROC-analys (HSROC). Olika kovariaters effekt på metaanalysresultatet undersöktes genom att i tur och ordning exkludera (1) studier publicerade före år 2015, (2) studier baserade på ELISA-teknik, (3) studier baserade på xMAP-teknik, (4) studier med en kontrollgrupp bestående enbart av patienter med stabil MCI och (5) studier med en blandad kontrollgrupp. Jämförelser av area under kurvan och diagnostisk oddskvot indikerar inga stora förändringar, vilket tyder på att resultatet av HSROC-analysen inte påverkas i större utsträckning av publikationsålder, analysteknik, att patientgruppen baseras på individer med stabil MCI eller har en blandad kontrollgrupp.

Bilaga 5. Evidensgradering enligt GRADE

Effektmaatet:			
Design	Alternativ	Utgångsvärde	Kommentar
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)		
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕○○)		
Kriterier	Alternativ	Ange ev. avdrag	Kommentar
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)		
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Stor risk för bias (-1)		
	Mycket stor risk för bias (-2)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

Kriterier	Alternativ	Ange ev. uppgradering	Kommentar
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant		
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (⊕⊕⊕⊕)		
	Måttligt starkt (⊕⊕⊕○)		
	Begränsat (⊕⊕○○)		
	Otillräckligt (⊕○○○)		

Bilaga 6. Syntes

PTau -samtliga studier

DOR: 5.845877

Fixed-effects coefficients

	Estimate	Std. Error	z	Pr(> z)	95%ci.lb	95%ci.ub	
tsens.(Intercept)	1.120	0.331	3.386	0.001	0.472	1.768	***
tfpr.(Intercept)	-0.634	0.295	-2.149	0.032	-1.212	-0.056	*
sensitivity	0.754	-	-	-	0.616	0.854	
false pos. rate	0.347	-	-	-	0.229	0.486	

AUC: 0.76

fig D, SROC curve (bivariate model) for P_{Tau}

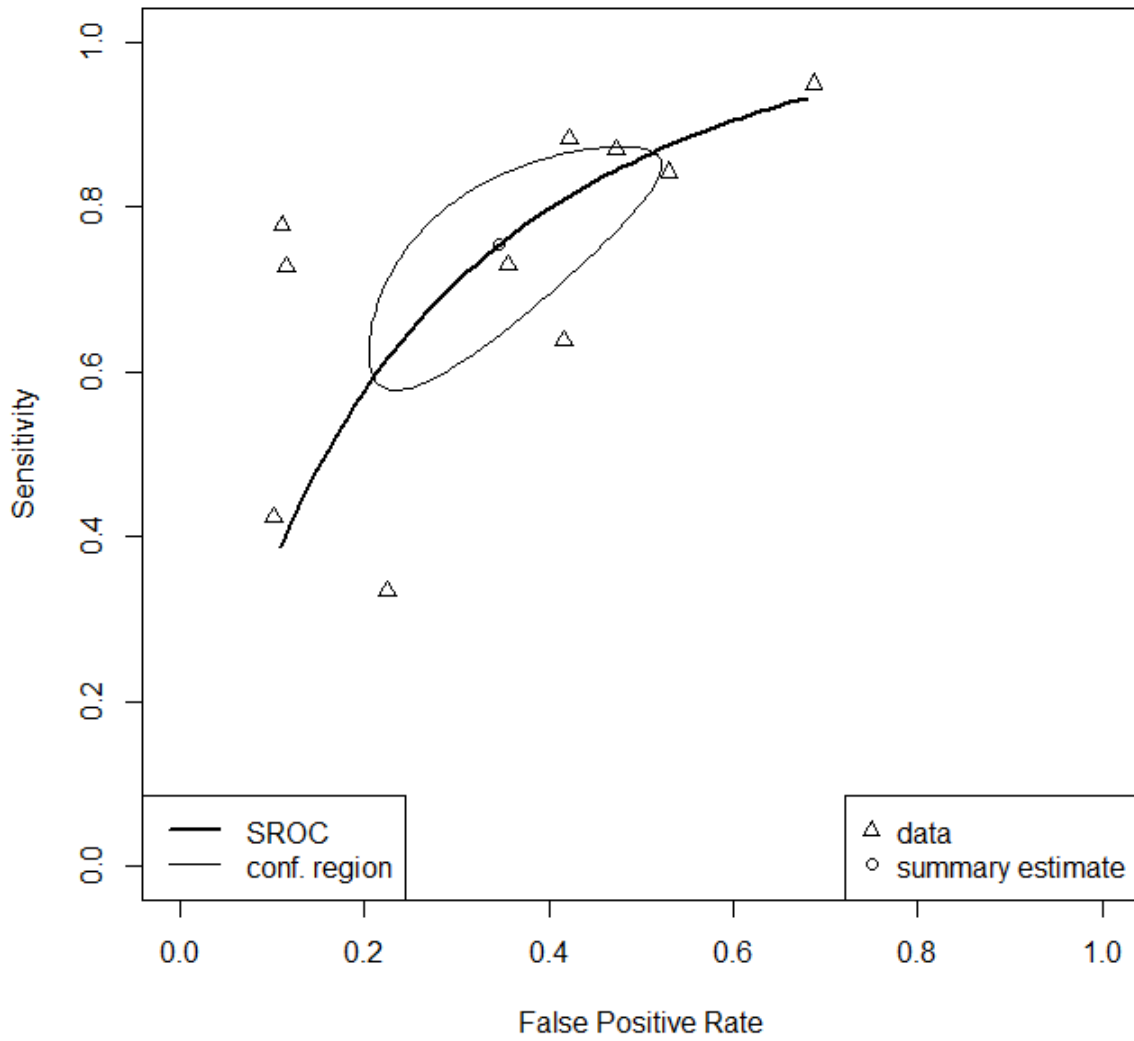


fig B, Crosshair plot for P_{Tau}

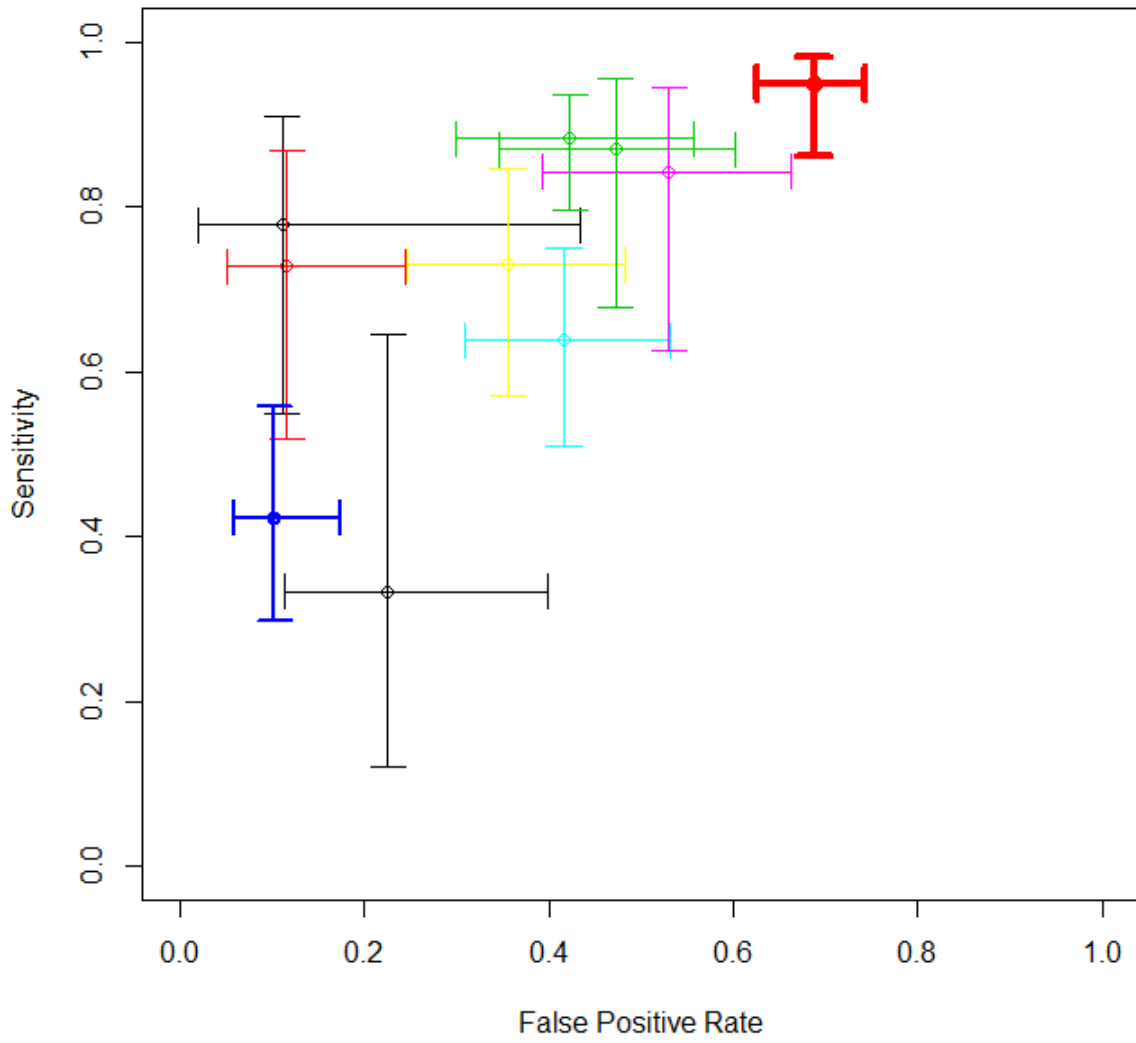
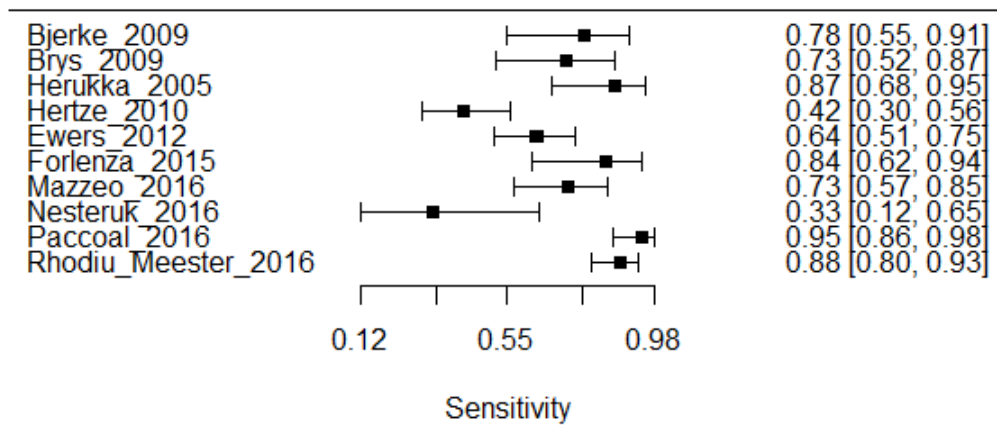
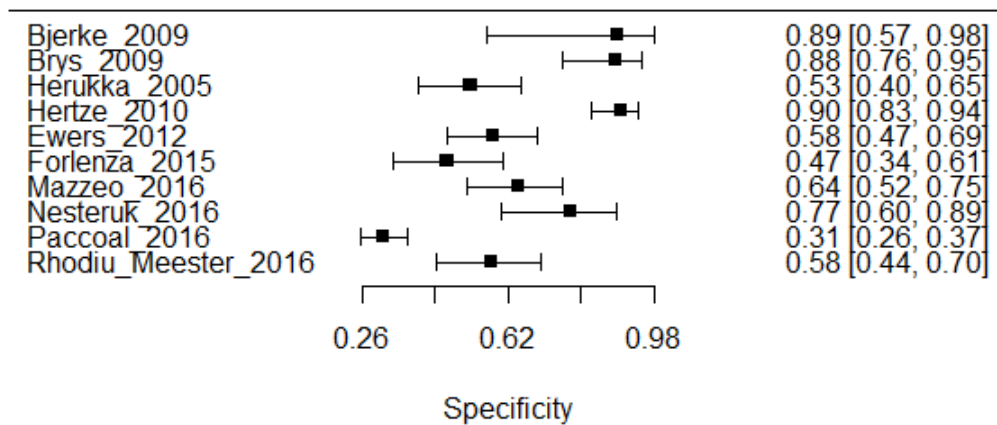


fig A,Forest plot for PTau sensitivity



Forest plot for PTau specificity



AB42 -samtliga studier

DOR: 7.242742

Fixed-effects coefficients

	Estimate	Std. Error	z	Pr(> z)	95%ci.lb	95%ci.ub	
tsens.(Intercept)	1.299	0.173	7.492	0.000	0.959	1.639	***
tfpr.(Intercept)	-0.569	0.194	-2.933	0.003	-0.948	-0.189	**
sensitivity	0.786	-	-	-	0.723	0.837	
false pos. rate	0.362	-	-	-	0.279	0.453	

AUC: 0.786

fig D, SROC curve (bivariate model) for AB42

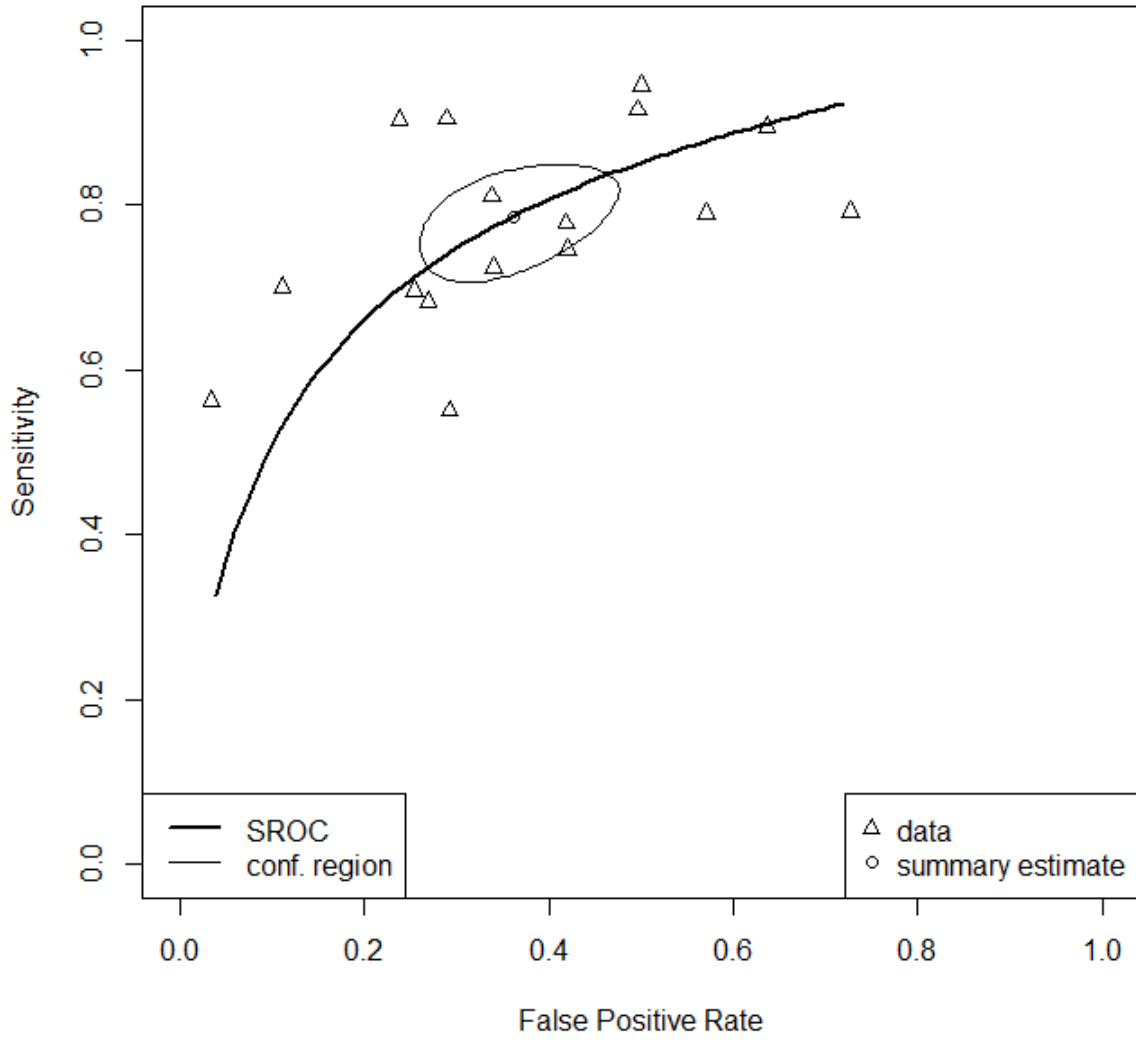


fig B, Crosshair plot for AB42

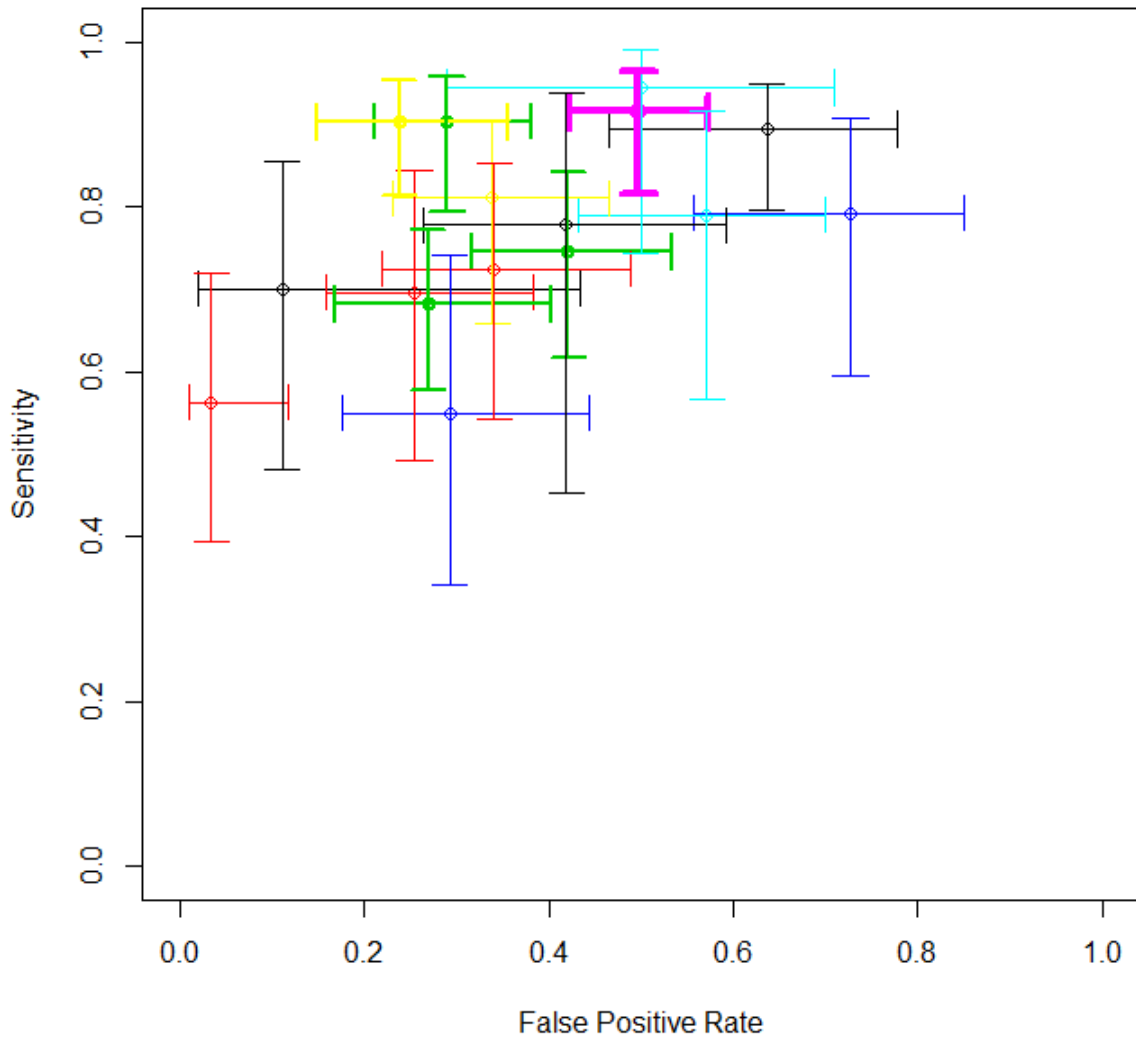
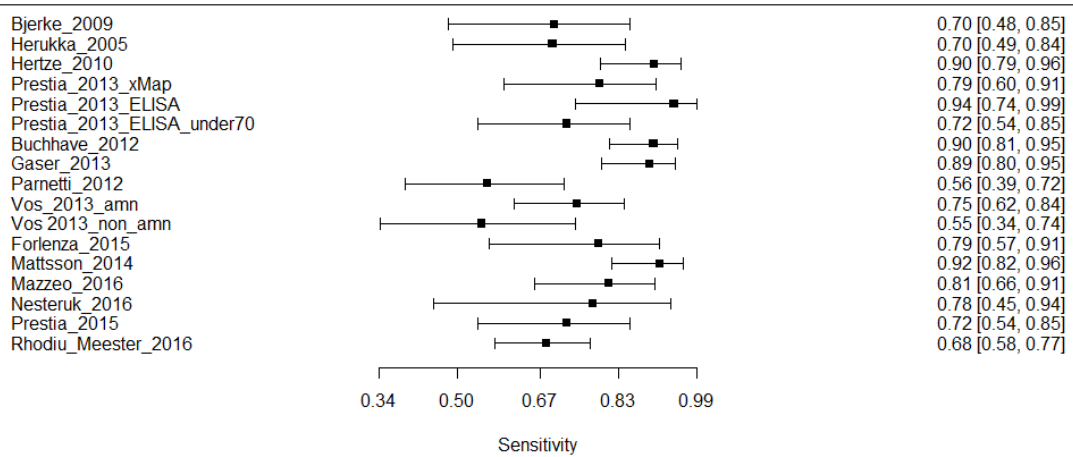
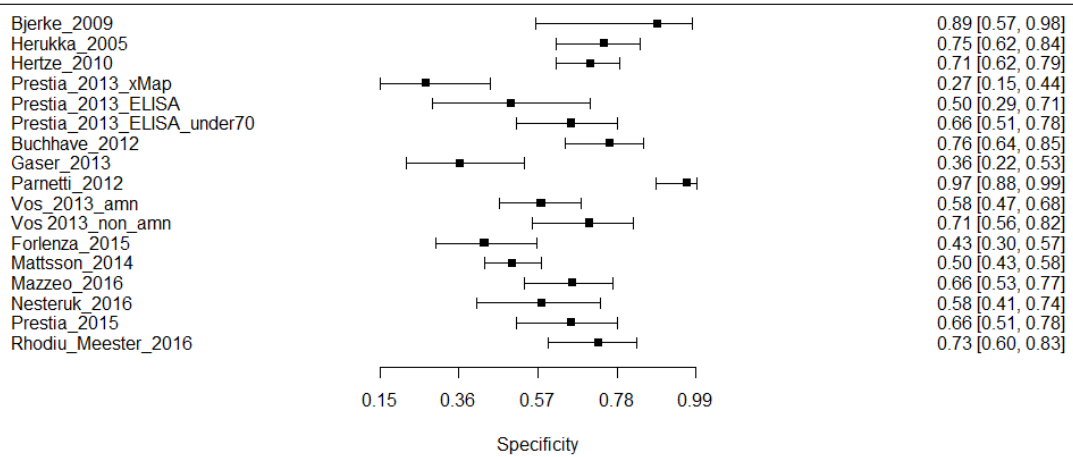


fig A, Forest plot for AB42 sensitivity



Forest plot for AB42 specificity



Rato.AB42/ p-tau -samtliga studier

DOR: 18.38765

Fixed-effects coefficients

	Estimate	Std. Error	z	Pr(> z)	95%ci.lb	95%ci.ub	
tsens.(Intercept)	1.648	0.207	7.945	0.000	1.241	2.054	***
tfpr.(Intercept)	-1.223	0.295	-4.148	0.000	-1.801	-0.645	***
sensitivity	0.839	-	-	-	0.776	0.886	
false pos. rate	0.227	-	-	-	0.142	0.344	

AUC: 0.874

fig D, SROC curve (bivariate model) for Rato.AB42.Tau

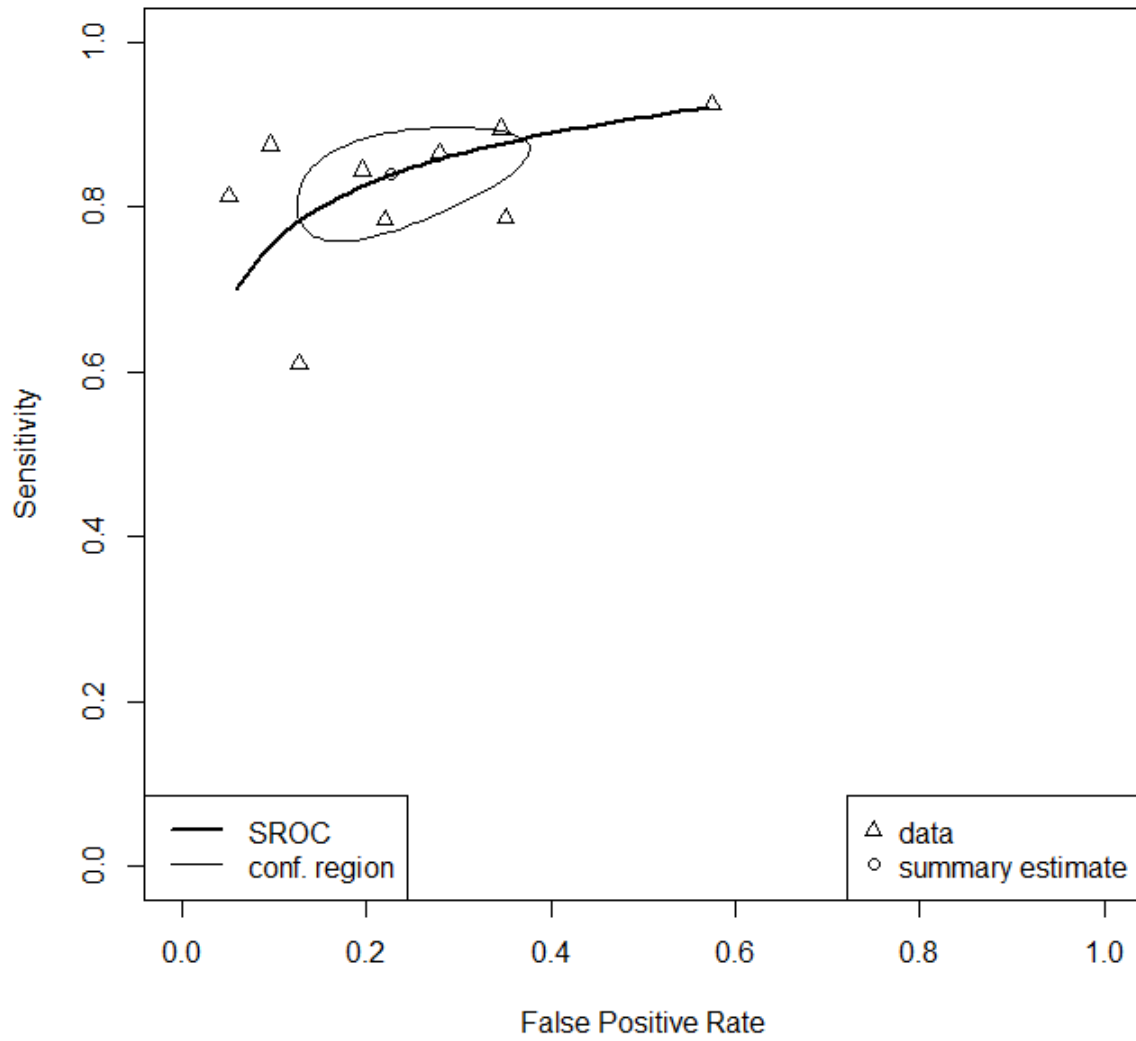


fig B, Crosshair plot for Rato.AB42.Tau

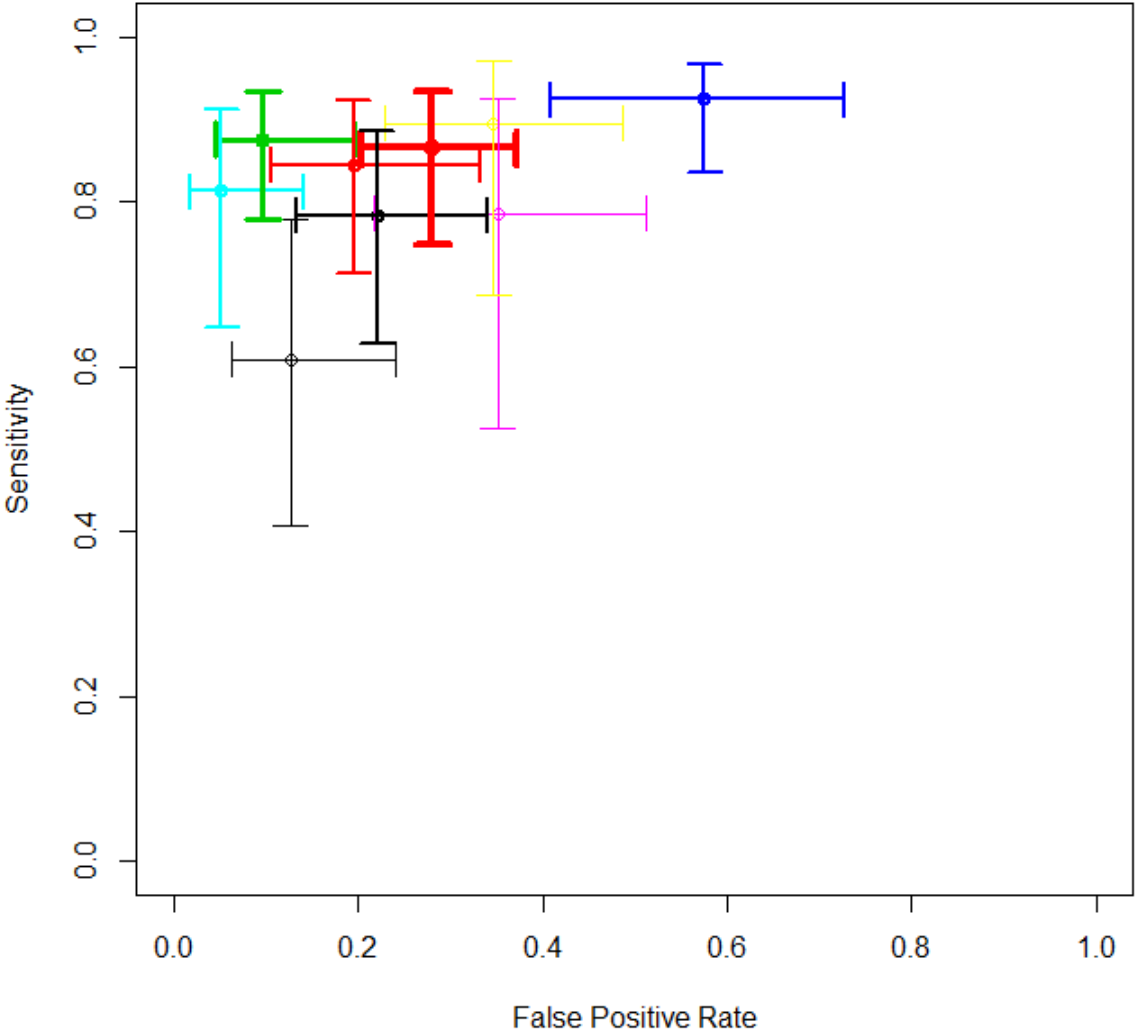
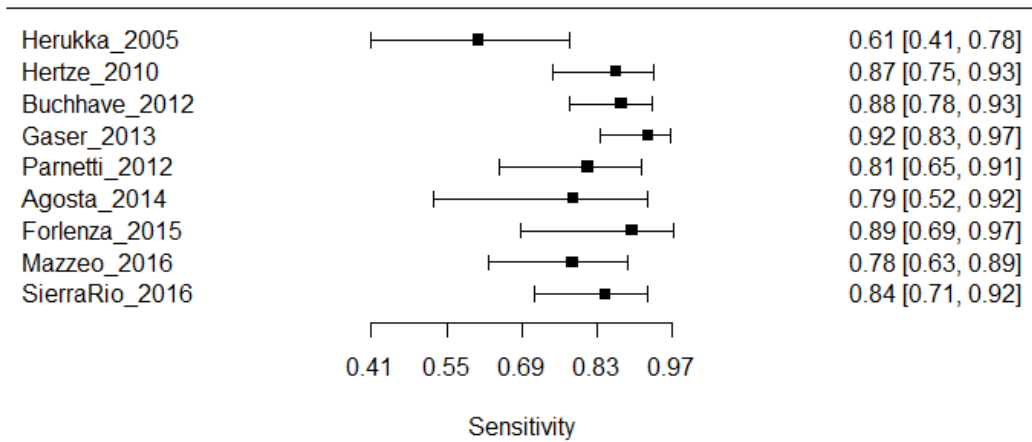
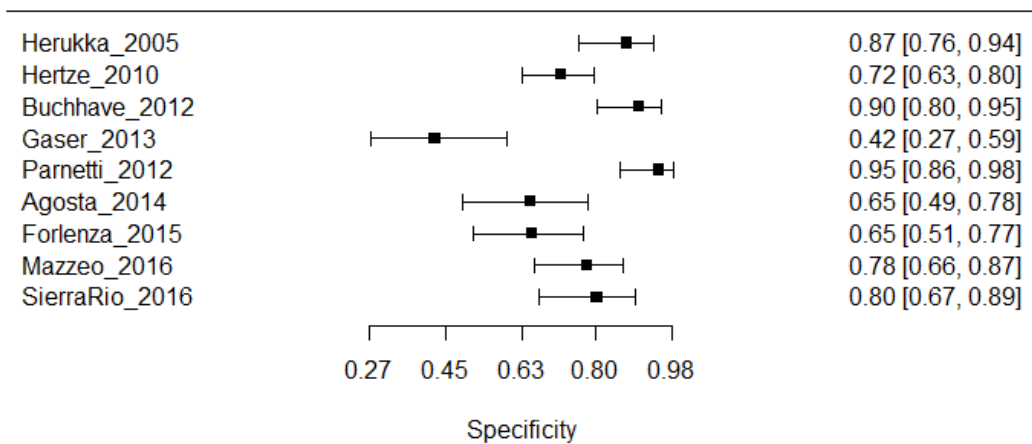


fig A, Forest plot for Rato.AB42.Tau sensitivity



Forest plot for Rato.AB42.Tau specificity



Tau - samtliga studier

DOR: 4.525127

	Estimate	Std. Error	z	Pr(> z)	95%ci.lb	95%ci.ub	
tsens.(Intercept)	0.706	0.158	4.457	0.000	0.396	1.017	***
tfpr.(Intercept)	-0.796	0.158	-5.038	0.000	-1.105	-0.486	***
sensitivity	0.670	-	-	-	0.598	0.734	
false pos. rate	0.311	-	-	-	0.249	0.381	

AUC: 0.729

fig D, SROC curve (bivariate model) for Tau

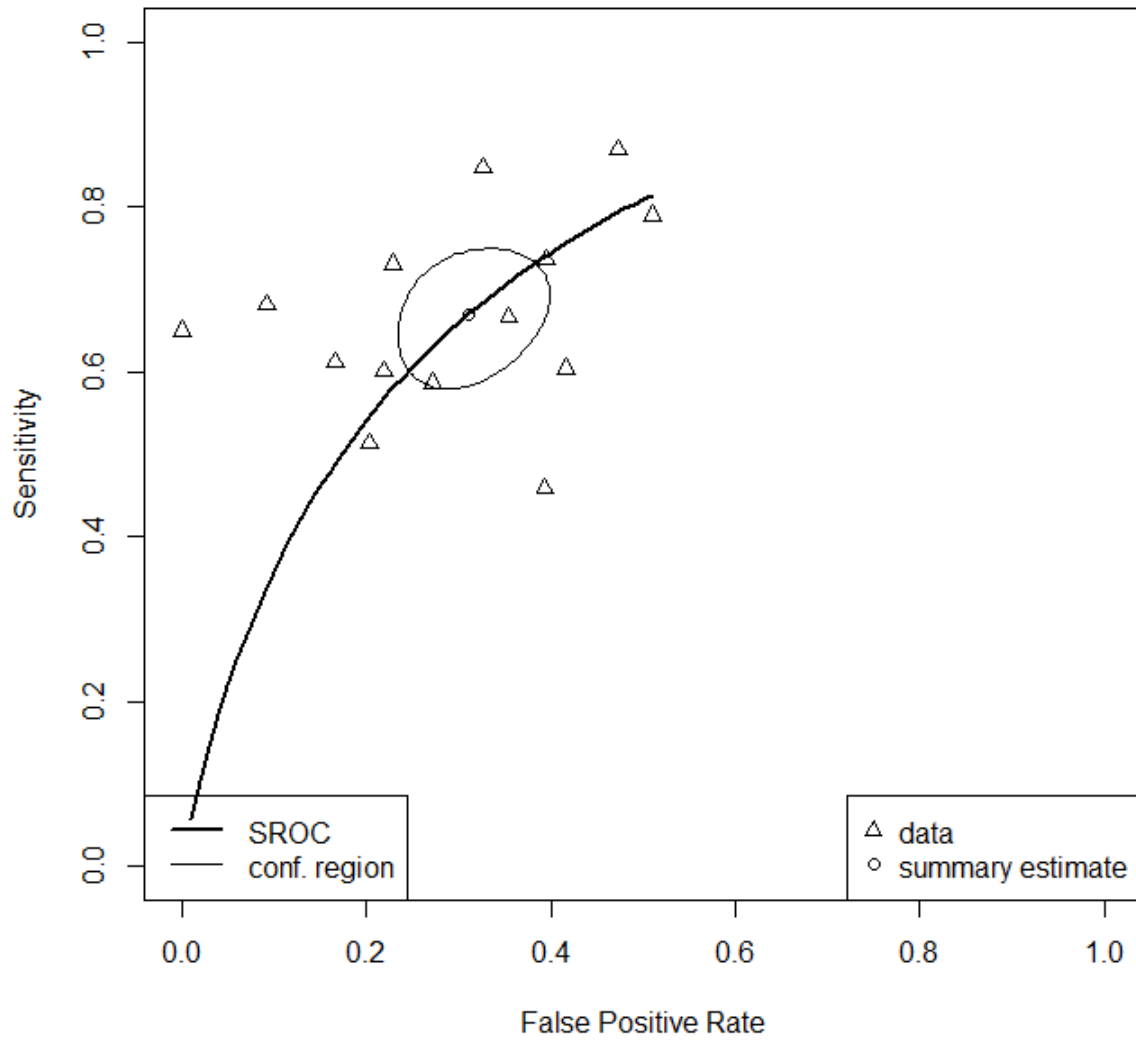


fig B, Crosshair plot for Tau

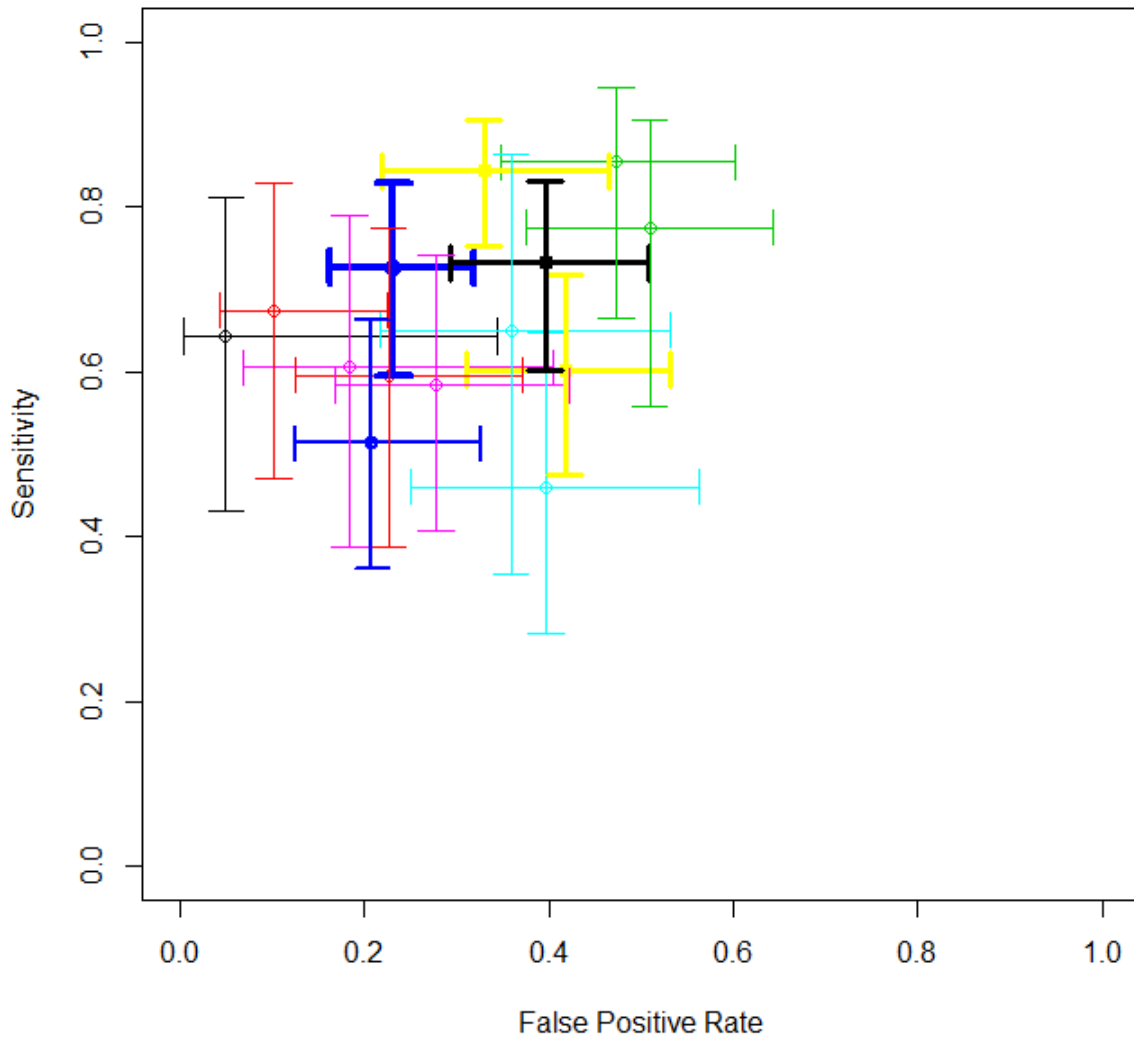
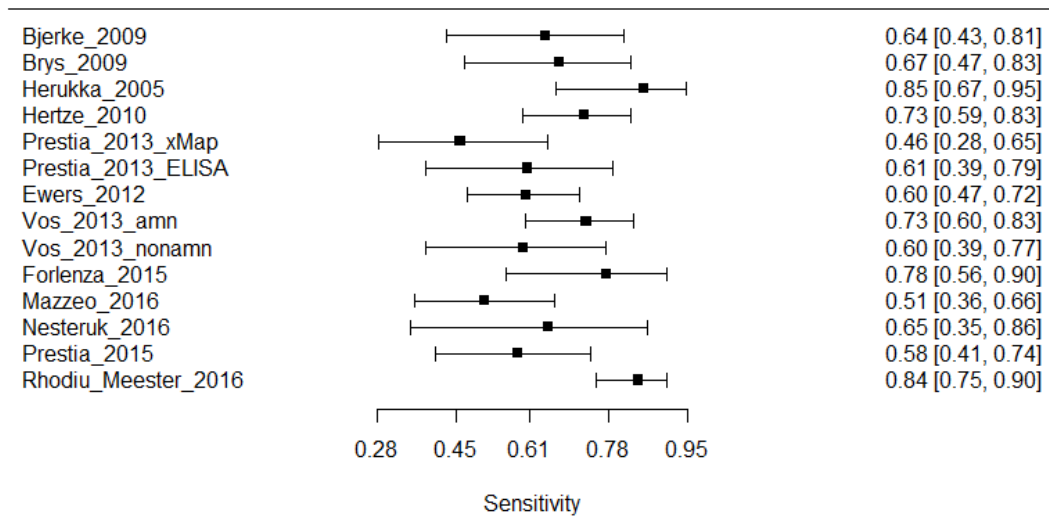
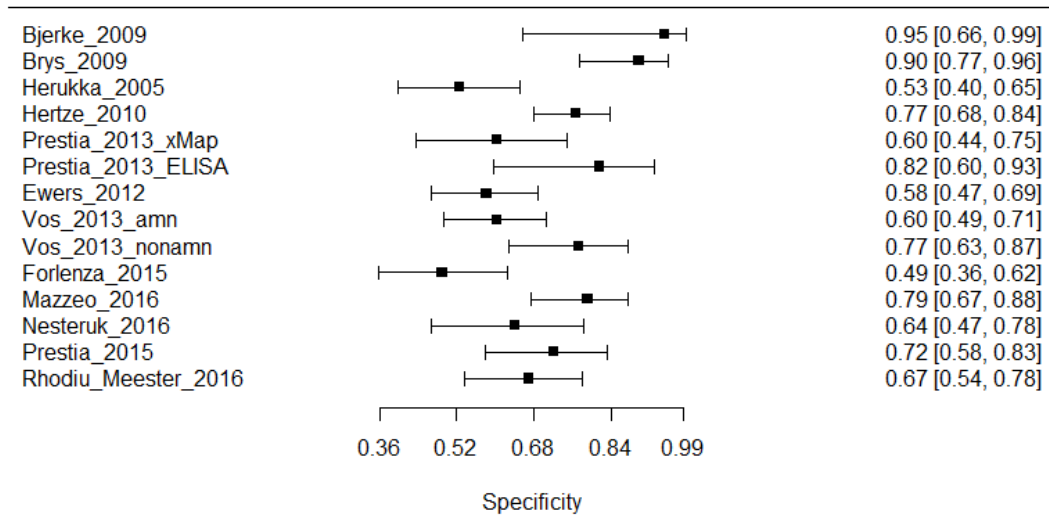


fig A, Forest plot for Tau sensitivity



Forest plot for Tau specificity



PTau (ELISA) CutOff 50-61 pg/ml

DOR : 7.213117

Fixed-effects coefficients

	Estimate	Std. Error	z	Pr(> z)	95%ci.lb	95%ci.ub
tsens.(Intercept)	0.941	0.488	1.931	0.054	-0.014	1.897 .
tfpr.(Intercept)	-0.958	0.344	-2.784	0.005	-1.633	-0.284 **
sensitivity	0.719	-	-	-	0.496	0.870
false pos. rate	0.277	-	-	-	0.163	0.430

AUC: 0.778

fig D, SROC curve (bivariate model) for PTau_ELISA_CutOff_50_61

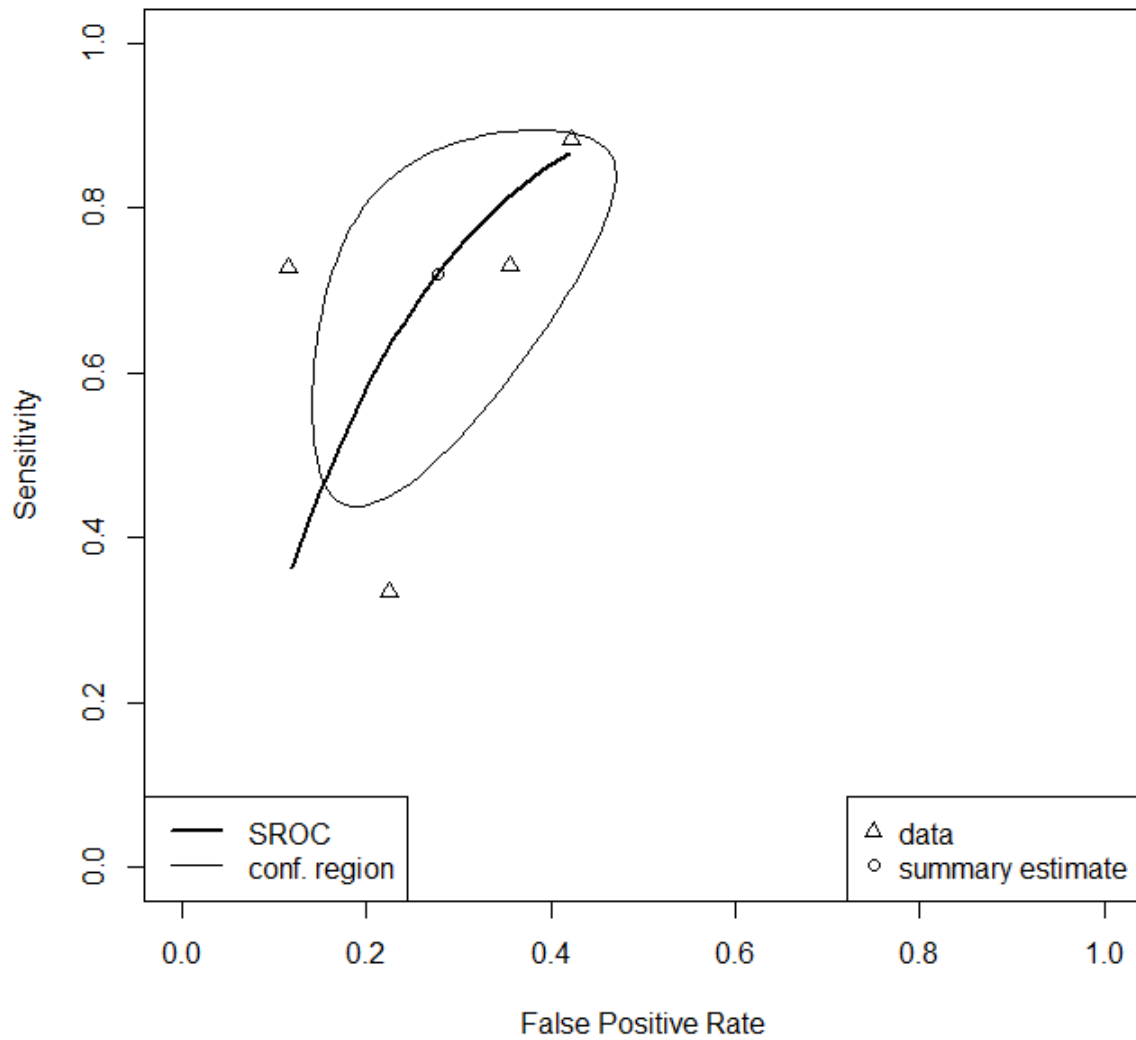
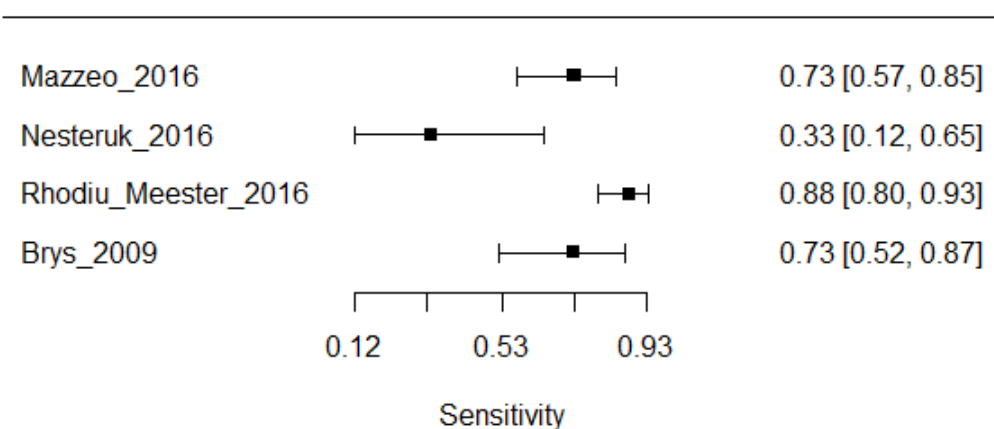
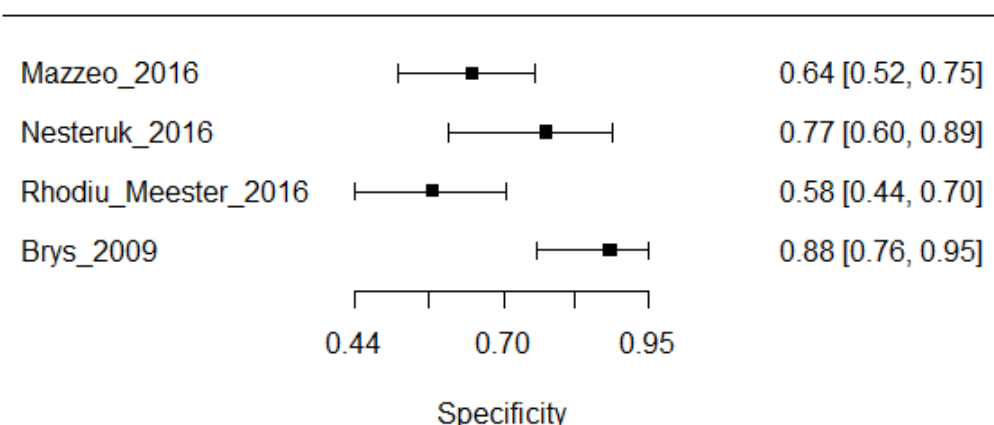


fig A, Forest plot for PTau_ELISA_CutOff_50_61 sensitivity



Forest plot for PTau_ELISA_CutOff_50_61 specificity



AB42 (ELISA) 500-550 pg/ml

DOR: 5.269066

Fixed-effects coefficients

	Estimate	Std. Error	z	Pr(> z)	95%ci.lb	95%ci.ub	
tsens.(Intercept)	0.963	0.163	5.916	0.000	0.644	1.282	***
tfpr.(Intercept)	-0.615	0.131	-4.681	0.000	-0.873	-0.358	***
sensitivity	0.724	-	-	-	0.656	0.783	
false pos. rate	0.351	-	-	-	0.295	0.412	

AUC: 0.734

fig D, SROC curve (bivariate model) for AB42_ELISA_500_550

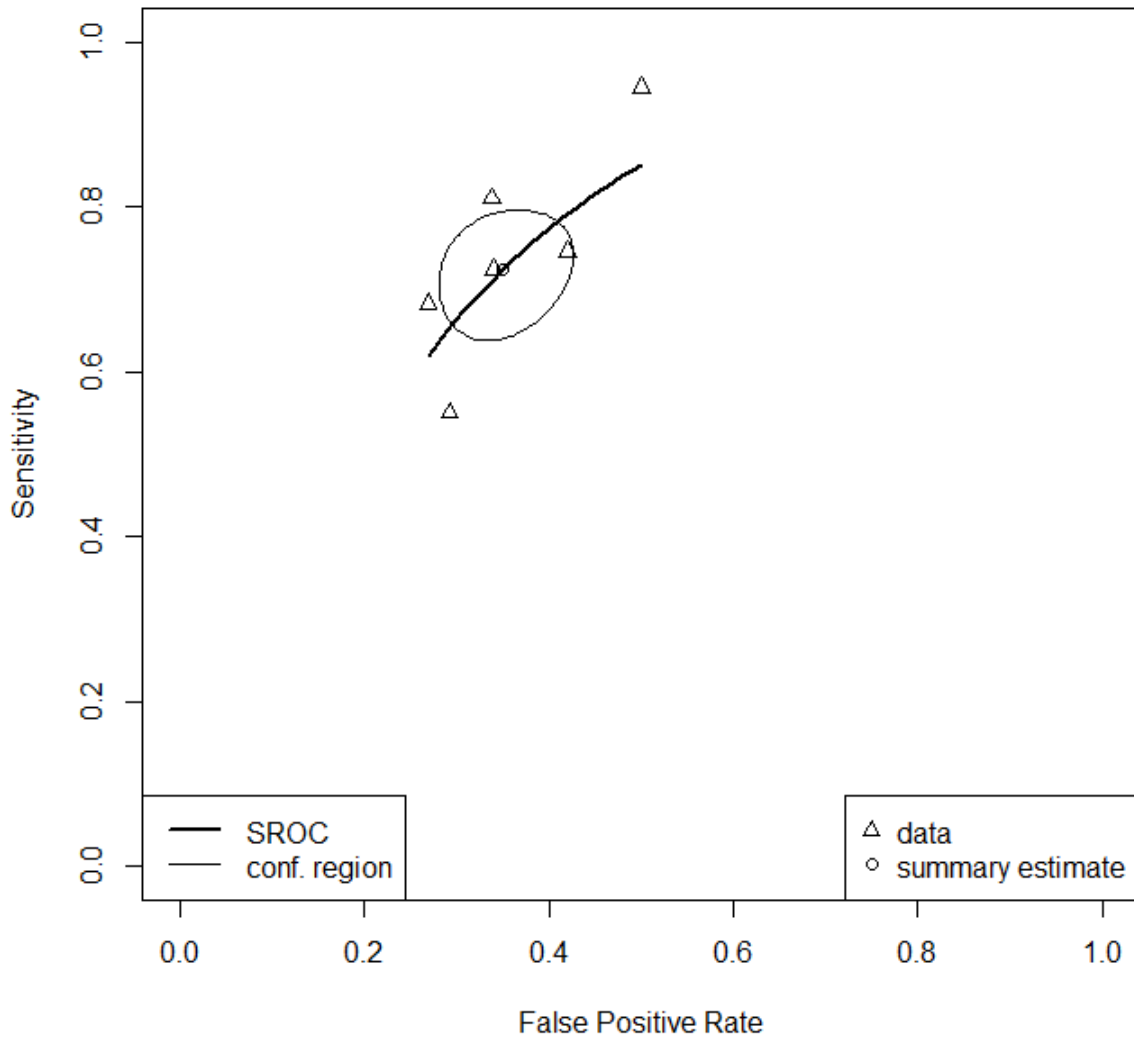
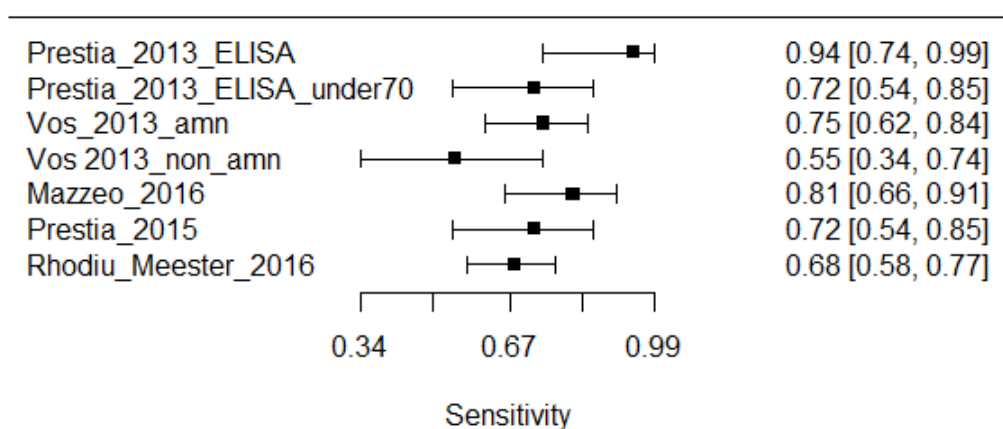
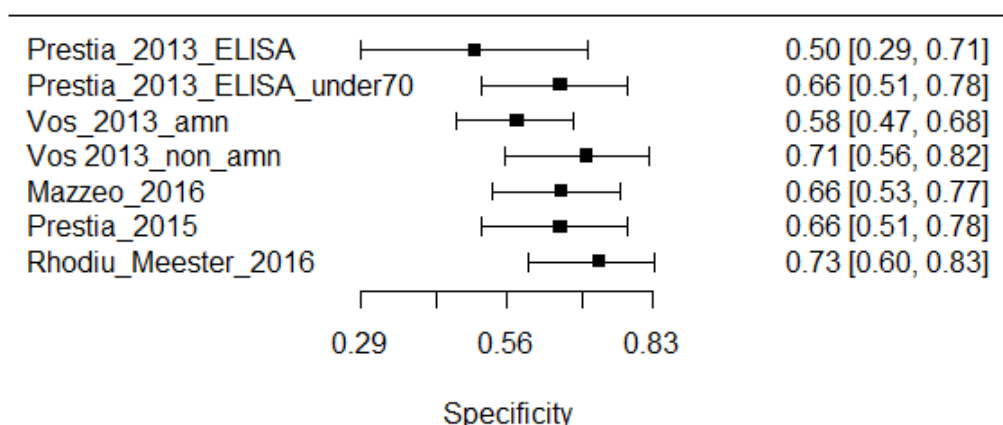


fig A, Forest plot for AB42_ELISA_500_550 sensitivity



Forest plot for AB42_ELISA_500_550 specificity



Rato AB42/p-tau 6-7

DOR: 21.61369

Fixed-effects coefficients

	Estimate	Std. Error	z	Pr(> z)	95%ci.lb	95%ci.ub	
tsens.(Intercept)	1.756	0.222	7.905	0.000	1.321	2.192	***
tfpr.(Intercept)	-1.249	0.331	-3.778	0.000	-1.897	-0.601	***
sensitivity	0.853	-	-	-	0.789	0.900	
false pos. rate	0.223	-	-	-	0.130	0.354	

AUC: 0.871

fig D, SROC curve (bivariate model) for Rato_AB42_Tau_6_7

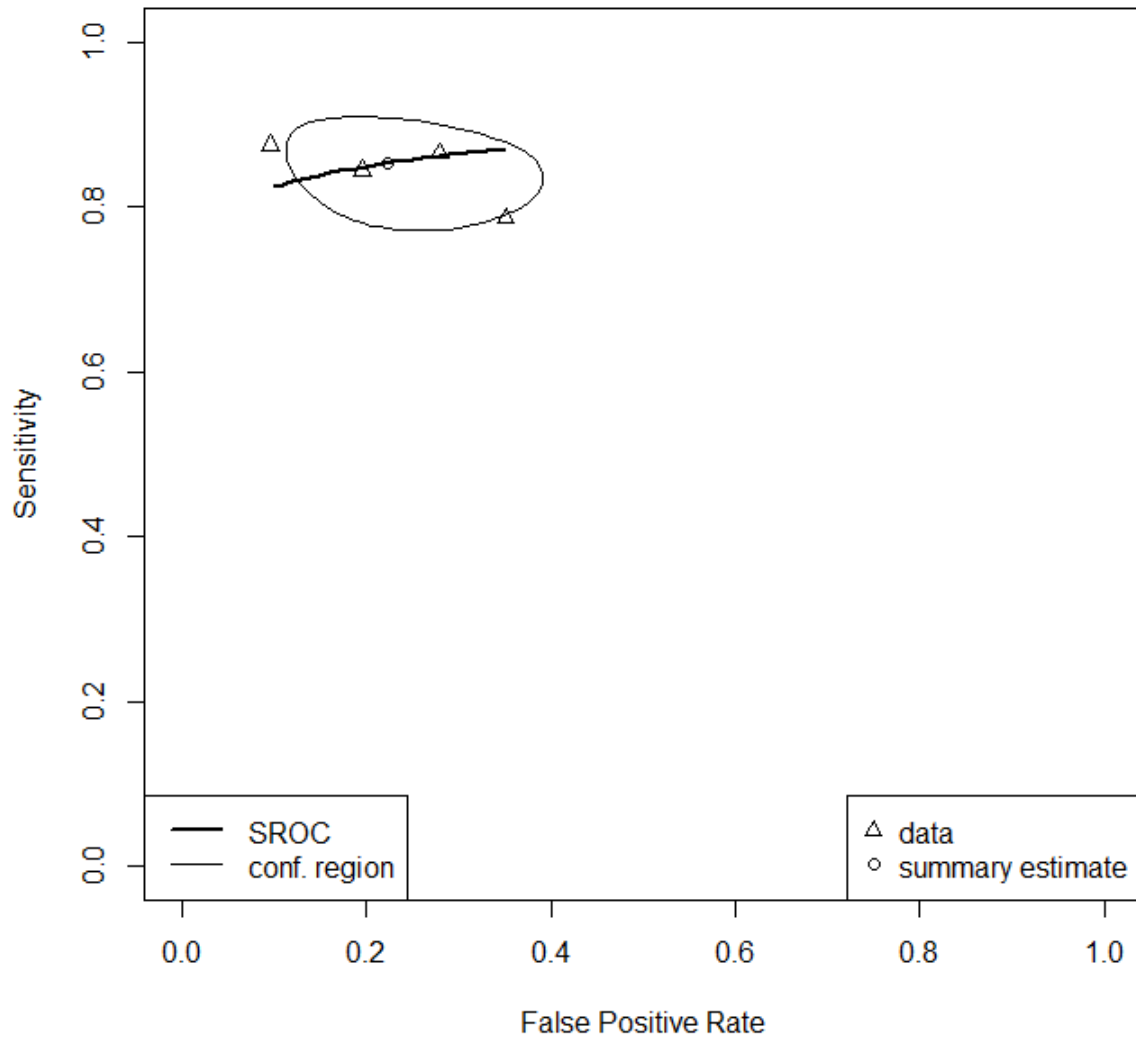
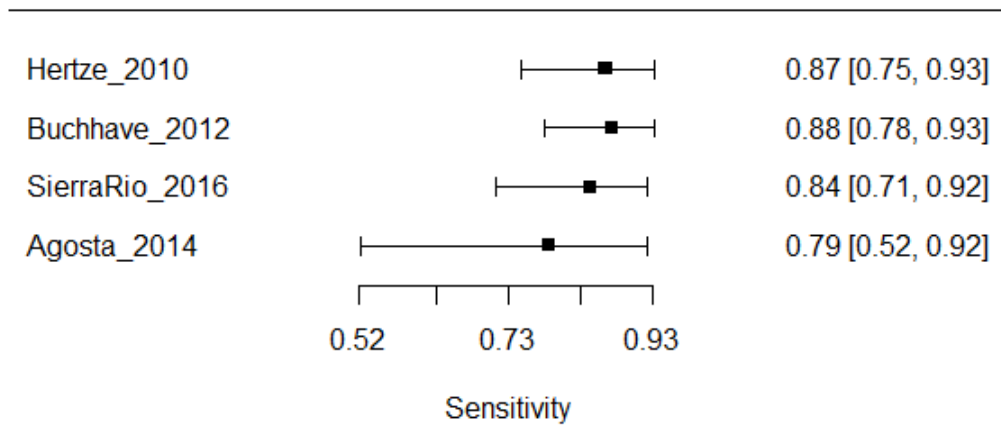
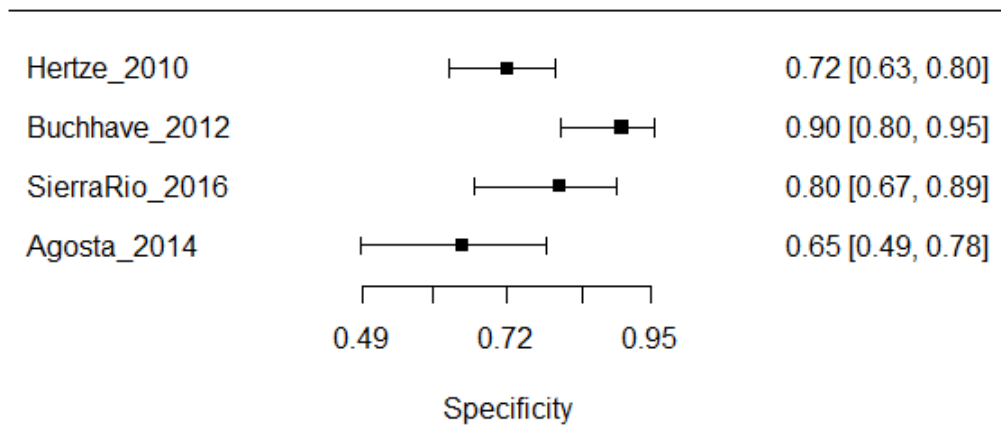


fig A,Forest plot for Rato_AB42_Tau_6_7 sensitivity



Forest plot for Rato_AB42_Tau_6_7 specificity



Tau (ELISA9 350-400 pg/ml

DOR : 5.570165

Fixed-effects coefficients

	Estimate	Std. Error	z	Pr(> z)	95%ci.lb	95%ci.ub	
tsens.(Intercept)	0.901	0.325	2.771	0.006	0.264	1.539	**
tfpr.(Intercept)	-0.773	0.211	-3.671	0.000	-1.186	-0.360	***
sensitivity	0.711	-	-	-	0.566	0.823	
false pos. rate	0.316	-	-	-	0.234	0.411	

AUC: 0.744

fig D, SROC curve (bivariate model) for Tau_ELISA_350_400

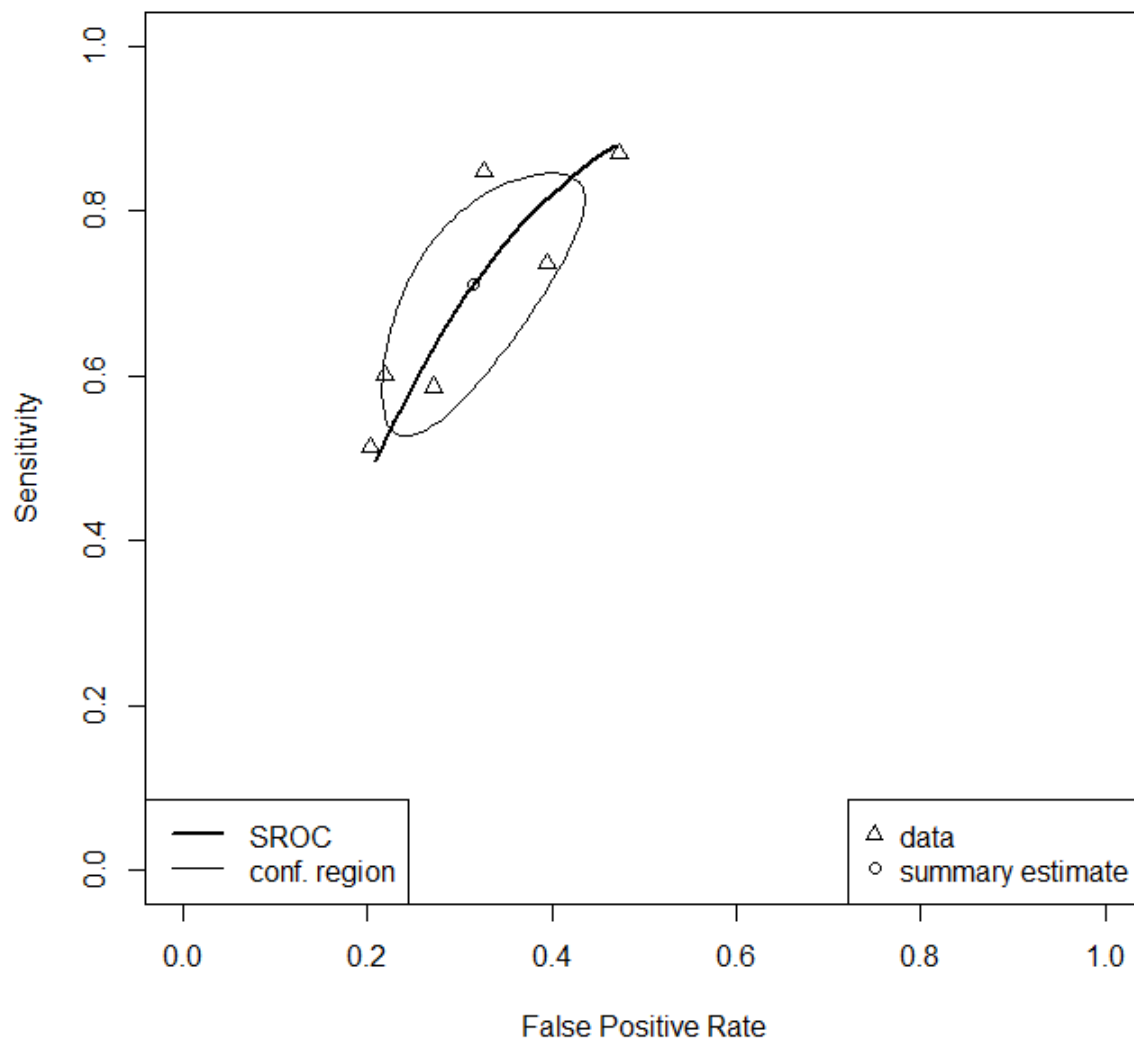
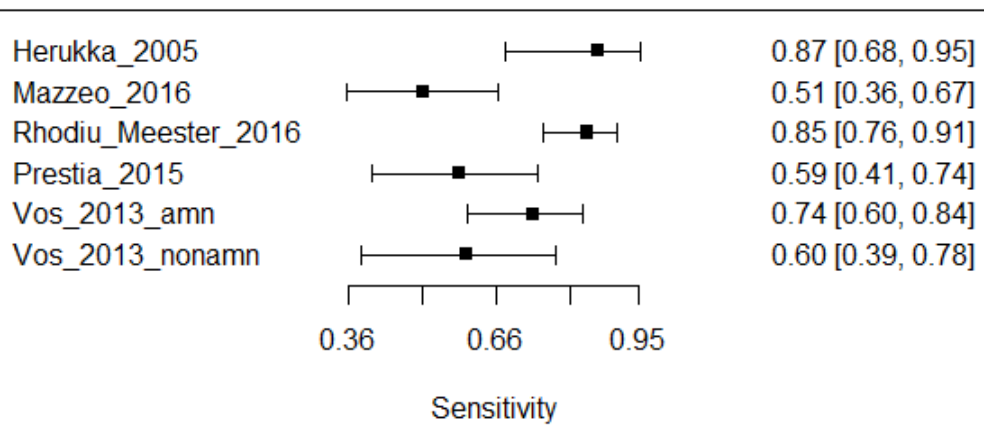


fig A, Forest plot for Tau_ELISA_350_400 sensitivity



Forest plot for Tau_ELISA_350_400 specificity

