

Kan supplementering med vitamin E förbättra kognitiv funktion vid Alzheimers sjukdom?

En systematisk översiktsartikel

Malin Andersson och Elin Löfqvist

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Elisabet Rothenberg
Examinator: Anna Winkvist
2012-04-11

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademien
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Kan supplementering med vitamin E förbättra kognitiv funktion vid Alzheimers sjukdom?

Författare: Malin Andersson och Elin Löfqvist

Handledare: Elisabet Rothenberg

Examinator: Anna Winkvist

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Examensarbete, 15 hp

Datum: 2012-04-11

Bakgrund: Alzheimers sjukdom (AD) är den vanligaste formen av demenssjukdom. I takt med att medellivslängden stiger ökar antalet drabbade. Sjukdomen leder till att kognitiva funktioner successivt försämras. En Cochranereview baserad på flera studier beskriver ökad oxidativ skada i hjärnan vid AD. Vitamin E fungerar som en antioxidant vilket lett till ett ökat intresse för vitaminet vid behandling av AD.

Syfte: Att studera evidens för om supplementering med vitamin E kan förbättra kognitiv funktion vid AD.

Sökväg: Litteratursökningen utfördes i Databaserna Pubmed och Scopus. Sökorden var bl.a. "Alzheimer's disease" "vitamin E supplement", "tocopherol" samt "antioxidants" i olika kombinationer.

Urvalskriterier: RCT eller kohortstudier på svenska/engelska gjorda på personer med diagnostiserad AD inkluderades. Artiklar ej tillgängliga online, studier där deltagarna fått supplementering med fler substanser/vitaminer utöver vitamin E samt studier genomförda utan placebogrupp exkluderades.

Datainsamling och analys: Totalt två RCT valdes ut och granskades enligt "granskningsmall för RCT" hämtad från SBU. Vidare bedömdes effektmåttens evidensstyrka enligt "Sammanfattande evidensformulär", som är baserat på GRADE.

Resultat: En studie visade ingen skillnad i två av tre kognitiva tester. Där skillnad uppmättes, med en fördel för behandling, hade efterjusterande Post hoc analys använts. Den andra studien visade motstridiga resultat inom samma interventionsgrupp där en del förbättrade- och en annan del av gruppen försämrades i kognitiv funktion.

Slutsats: Det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt för att kunna besvara frågeställningen. Evidensstyrkan värderas som mycket låg där bristande studiekvalitet samt bekymmersam heterogenitet är de viktigaste bidragande faktorerna. Fler studier bedöms nödvändigt för att i framtiden eventuellt kunna rekommendera tillskott av vitamin E vid AD.

Sahlgrenska Academy
at University of Gothenburg
Department of internal medicine and clinical nutrition

Abstract

Title: Can supplementation with vitamin E improve cognitive function in Alzheimer's disease?
Author: Malin Andersson and Elin Löfqvist
Supervisor: Elisabet Rothenberg
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS
Type of paper: Examination paper, 15 hp
Date: 2012-04-11

Background: Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia. As the average life expectancy rises the prevalence increases. The disease leads to gradual deterioration of cognitive functions. A recent Cochrane review describes how several studies demonstrate an increased oxidative damage in the brain in those with AD. Vitamin E works as an antioxidant which has led to an interest in the vitamin in the treatment of AD.

Objective: To study the evidence if supplementation with vitamin E can improve cognitive function in AD.

Search strategy: The literature search was performed in the databases Pubmed and Scopus. The keywords used were "Alzheimer's disease", "vitamin E supplement," "tocopherol" and "antioxidants" in different combinations.

Selection criteria: RCT or cohort human studies in Swedish/English on diagnosed AD were included. Articles not available online, studies in which participants received supplementation with additional substances/vitamins other than vitamin E as well as studies conducted without a placebo group were excluded.

Data collection and analysis: Two RCT were selected and evaluated according to "Granskningsmall för RCT" developed by SBU. Further, grading of the evidence was made according to "Sammanfattande evidensformulär", which is based on GRADE.

Main results: One study showed no differences in two of three cognitive tests. Where differences were seen, with a benefit with treatment, adjusting Post hoc analyzes had been used. The other study showed opposing results within the same intervention group where one part improved- and another part of the group impaired their cognitive function.

Conclusions: The scientific basis for conclusion that vitamin E has an effect on cognitive function in AD is judged as inadequate. Strength of the evidence is valued as very low where the insufficient study quality and low heterogeneity are major contributing factors. More studies are needed to possibly be able to recommend supplementation with vitamin E in AD.

Termlista

Afasi	Oförmåga att finna rätt ord eller oförmåga att förstå ordens innebörd. ¹
Apraxi	Oförmåga att utföra vissa bestämda rörelser, t.ex. att använda verktyg. ¹
Neuron	Nervcell. ²
Post hoc- analys	Förklarande efteranalys som används för att finna vissa subgrupper inom den studerande patientgruppen som kan ha nytta av behandlingen. Analysen kan fylla en viktig hypotesgenererande funktion men är förenad med stor osäkerhet. ³

Förkortningar

AD	Alzheimer's Disease / Alzheimers sjukdom
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Portion
ADL	Activities of Daily Life / Allmän daglig livsföring
BDS	Blessed Dementia Scale
CDT	Clock Drawing Test
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IU	International Units (En IU motsvarar 0,67 mg α -tokoferol)
MMSE	Mini Mental State Examination
RCT	Randomised Controlled Trial / Randomiserad kontrollerad studie
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SNR	Svenska näringsrekommendationer

¹ Medicinskordbok
<http://medicinskordbok.se/>

² Nationalencyklopedin
<http://www.ne.se/lang/neuron>

³SBU
http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/Vakuumassisterad/Granskningsmall_RC_T_VAC_201109_Bilaga_6.pdf

Innehållsförteckning

1. Introduktion	7
1.1 Bakgrund	7
Prevalens, incidens och symtom.....	7
Patofysiologi	7
Diagnostik och behandling	7
Kognition	8
Vitamin E.....	8
Sambandet mellan AD och oxidativ stress	8
Problemformulering	8
1.2 Syfte.....	8
1.3 Frågeställning	9
2. Metod	9
2.1 Inklusionskriterier.....	9
2.2 Exklusionskriterier	9
2.3 Datainsamlingsmetod.....	9
2.4 Databearbetning.....	10
2.5 Artikelgranskning.....	10
2.6 Studiernas mätmetoder	11
Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Portion.....	11
Blessed Dementia Scale.....	11
Mini Mental State Examination.....	11
Clock Drawing Test	11
3. Resultat.....	12
3.1 Beskrivning av studiernas resultat	12
Sano et al. 1997.....	12
Lloret et al. 2009.....	12
3.2 Evidenssummering	13
4. Diskussion	15
4.1 Population	15
4.2 Metod	15
Följsamhet	15
Effektmått.....	16

4.3 Resultat.....	16
Doser	16
Justeringar och efteranalyser	17
Heterogenicitet.....	17
Slutsats	17
Referenslista	18

BILAGOR

Bilaga 1, Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

Bilaga 2, Sammanfattande Evidensformulär

Bilaga 3, Mini Mental State Examination (MMSE)

Bilaga 4, Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Portion (ADAS-Cog)

Bilaga 5, Blessed Dementia Scale (BDS)

Bilaga 6, Clock Drawing Test (CDT)

1. Introduktion

1.1 Bakgrund

Prevalens, incidens och symtom

I Sverige fanns år 2010 ca 148 000 personer med någon form av demenssjukdom och varje år insjuknar ytterligare ca 24 000 personer (1). Alzheimers sjukdom (AD) utgör ca 60 % av samtliga demenssjukdomar och är därmed den vanligaste typen av demenstillstånd (2). Demografiska förändringar med högre medellivslängd medför att förekomsten av åldersrelaterade sjukdomar såsom demens ökar (2), så även globalt sett varför området är angeläget för forskning (3).

AD är en irreversibel och progressiv sjukdom som drabbar olika delar av hjärnan. Sjukdomen leder till att kognitiva funktioner successivt försämras och därmed förmågan att klara vardagliga sysslor (4). AD kan delas in i tre faser. Första fasen utmärks av försämrat minne och drabbar den delen av hjärnan som har med nyinläring att göra. Symtom karakteriseras av ångest, depression, afasi samt ändrad tidsuppfattning. Andra fasen innebär mer allvarliga symtom såsom apraxi vilket ofta leder till svårigheter att klara sig på egen hand. Humörförändringar, grav förvirring samt disorientering i tid och rum är även vanligt i detta stadium. Personer med AD i tredje stadiet kan vara svåra att få kontakt med och klarar i regel inte sig själva. Komplikationer som blodtrycksfall, förvirring och infektioner är då också vanligt förekommande (5).

Patofysiologi

De bakomliggande orsakerna till AD är inte helt utredda. Klart är dock att neuronerna dör i hjärnan. Först drabbas neuronerna i tinningloben och därefter också i andra delar av hjärnan. Två strukturer i hjärnan bildas, amyloida plack samt nystan (eng. tangles), vilka skadar och orsakar neuronddöd. Inuti placken finns en kärna av proteinet beta-amyloid som omges av döda eller skadade nervutskott, medan nystanen består av tvinnande proteinfibrer placerade inuti nervcellerna (6). Dessa strukturer finns även i friska äldre personers hjärnor, dock i mindre utsträckning. Ytterligare förändringar är att de har en låg halt av acetylkolin - en signalsubstans mellan nervceller och muskler. Neuronerna som är inblandade i minnesfunktionen är extra känsliga för låga acetylkolinnivåer (7). Ökade nivåer av glutamat - som också fungerar som en signalsubstans - kan leda till att det blir ett för högt flöde av kalcium in i neuronerna, vilket också bidrar till skada (6).

Diagnostik och behandling

Diagnostiken inkluderar test av minne, språk och orienteringsförmåga i tid och rum, vilka kan testas t.ex. med Mini Mental State Examination, MMSE (Bilaga 3). Testet kan med stor tillförlitlighet fånga upp demens av Alzheimerstyp men kan inte ensamt ställa diagnosen (8).

Även praktiska förmågor utreds, t.ex. knyta skor eller hantera olika redskap (6).

Blodprover tas för att utesluta att låg ämnesomsättning, förhöjda kalciumnivåer eller brist på vitamin B12 orsakar nedsatt hjärnfunktion (9). Med hjälp av datortomografi eller magnetkameraundersökning kan man upptäcka om hjärnan börjat förtvina vid tinningloberna. För att undersöka om amyloida plack utvecklats används positronemissionstomografi (PET) och genom prov på ryggmärghsvätska utreds kemiska markörer som kan tyda på hjärnskada. Andra orsaker till demens skall också uteslutas.

Det finns ingen kurativ behandling av AD och inte heller något sätt att fördröja sjukdomsförloppet (6). Idag används antikolinerga läkemedel samt memantin för att lindra symtom på kognitiv svikt. Läkemedelssubstanser som galantamin, donepezil och rivastigmin verkar genom att fördröja nedbrytningen av acetylkolin (7), medan memantin hindrar

glutamat från att binda till receptorer på nervcellerna (6). Ytterligare behandlingsmål är att minska andra symtom som ofta förekommer samtidigt som AD såsom depression, ångest samt sömnsvårigheter (7).

Kognition

Kognition är en komplex process som involverar hela hjärnan och är en förutsättning för att människan ska fungera. Information och kunskap hanteras med hjälp av tankefunktioner och bidrar till orienteringsförmåga i tid och rum. Minne, inlärning, resonering samt problemlösning är några av de funktioner som räknas in i begreppet kognition (10). Som nämnts ovan är det många av dessa funktioner som påverkas negativt vid AD.

Vitamin E

Vitamin E är ett fettlösligt vitamin och ett samlingsnamn för tokoferoler, vilka består av åtta likartade föreningar (11). Vitamin E tas upp med hjälp av fett från tarmen och transporteras till levern där överskott av vitaminet kan lagras i en viss mängd (12). Det rekommenderade dagsintaget av vitamin E (tokoferolekvivalenter) enligt NNR är 10 mg för män och 8 mg för kvinnor (11).

Sambandet mellan AD och oxidativ stress

Fria radikaler bildas i kroppen vid normal ämnesomsättning då ca 1-3 % av de syremolekyler vi andas in omvandlas till superoxidradikaler. Dessa radikaler kan även bildas av omgivningsfaktorer såsom rökning, strålning från solen, radioaktiv strålning etc.

Antioxidanters funktion är att oskadliggöra fria radikaler och därmed motverka oxidativ stress. Om halterna av fria radikaler är för höga eller om kroppen utsätts för tillstånd då fria radikaler bildas i ökad grad uppstår negativ oxidativ stress. Om tillståndet blir långvarigt kan det leda till skador på celler och vävnader och på längre sikt även orsaka sjukdomar (11). I en Cochranereview från 2008 beskrivs hur flera studier påvisat att det råder en ökad oxidativ skada på neuroner vid AD, d.v.s. att fria radikaler bidrar till förlusten av kognitiv funktion (13). Alltså antas långvarig negativ påverkan av reaktiva ämnen vara en bakomliggande faktor vid AD. Vitamin E är en antioxidant, d.v.s. en hämmare av oxidativa processer i kroppsvävnader och dess primära funktion är hindra fria radikaler från att göra skada i kroppen (11).

Problemformulering

Med stigande medellivslängd ökar incidens och prevalens av åldersrelaterade sjukdomar, såsom demens (2). Då flera studier som nyligen sammanfattats i en Cochranereview (13) visar på att ökad oxidativ skada förekommer i hjärnan vid AD, är det intressant att studera antioxidanters funktion i samband med denna sjukdom. Ett antal antioxidanter, såsom vitamin C, vitamin E, betakaroten samt selen, har studerats i samband med demens (14). För att kunna isolera den enskilda effekten av ett näringsämne är det en fördel att studera ett i taget, i detta fall vitamin E. Vad visar en sammanställning av bästa möjliga evidens inom området och hur kan detta överföras till den kliniska vården?

1.2 Syfte

Att studera evidens för om supplementering med vitamin E kan förbättra kognitiv funktion vid AD.

1.3 Frågeställning

Kan supplementering med vitamin E förbättra kognitiv funktion hos personer med AD?

2. Metod

Nedan listas uppsatta inklusions och exklusionskriterier.

2.1 Inklusionskriterier

- Vetenskapliga artiklar på engelska eller svenska.
- RCT eller kohortstudier genomförda på människor.
- Den studerade populationen skulle ha diagnostiserad AD.

2.2 Exklusionskriterier

- Artiklar ej tillgängliga online.
- Studier där deltagarna fått supplementering med fler substanser/vitaminer utöver vitamin E (då effekten av enbart vitamin E ej kunde urskiljas).
- Studier genomförda utan placebogrupp.
- Den studerade population skulle inte lida av någon annan sjukdom som påverkar kognitiv funktion.

2.3 Datainsamlingsmetod

Litteratursökningen utfördes i databaserna Pubmed och Scopus.

Tabell 1. Resultat av litteratursökning

Databas (Datum)	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar
Pubmed (20/2-2012)	Alzheimer's disease vitamin E supplement	RCT	2	0
Pubmed (20/2-2012)	Alzheimer's disease vitamin E	RCT	24	4
Pubmed (20/2-2012)	Alzheimer's disease tocopherol	RCT	5	0 (1) ¹
Pubmed (20/2-2012)	Alzheimer's disease antioxidants	RCT	45	0 (3) ¹
Pubmed (22/2-2012)	Alzheimer's disease tocopherol	Humanstudier	90	0 (1) ¹
Pubmed via Meshdatabasen (23/2-2012)	“Vitamin E” AND “alzheimer disease” AND “cohort studies”	-	25	4 (2) ¹

Pubmed via Meshdatabasen (23/2-2012)	“Vitamin E” OR “tocopherols” AND “alzheimer disease” AND “cohort studies”	-	25	0 (4) ¹
Scopus (23/2-2012)	Alzheimer AND vitamin E OR tocopherol OR antioxidants AND RCT	-	8	0
Scopus (23/2-2012)	Alzheimer AND vitamin e OR tocopherol OR antioxidants AND cohort	Cohort analysis, Cohort studies	46	2 (1) ¹

¹Siffror inom parantes = dubletter

2.4 Databearbetning

I de fall då det ej gick att avgöra om artikeln var aktuell för inklusion genom att bara läsa titeln, lästes sammanfattningen. Om osäkerhet fortfarande rådde om huruvida artikeln skulle inkluderas lästes artikeln i fulltext, vilket gjordes i sex fall. Fyra av dessa sex artiklar som vid ytterligare granskning inte visade sig uppfylla inklusionskriterierna uteslöts.

2.5 Artikelgranskning

Databearbetningen resulterade i två artiklar – Sano et al. (15) samt Lloret et al. (16), vilka utgör underlaget för denna systematiska översiktsartikel. Studiedesignen i Sano et al. var beskriven i en tidigare artikel (17), vilken beställdes från Biomedicinska biblioteket vid Göteborgs Universitet. De två studiernas kvalitet granskades med hjälp av ”Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning” (Bilaga 1), vilken är utvecklad av SBU. Studierna kunde ges omdömena hög, medelhög eller låg studiekvalitet baserat på bl.a. randomiseringsförfarande, gruppernas jämförbarhet, bortfall, följsamhet samt hur studiens resultat redovisats. De granskade studiernas kvalitet redovisas i tabell 2.

2.6 Studiernas mätmetoder

Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Portion (ADAS-Cog)

ADAS-Cog (Bilaga 4) är ett test vars styrkor ligger bl.a. i dess breda förmåga att täcka in många relevanta kognitiva aspekter. Svagheter är att det tar lång tid att utföra (ca 45 min) samt att patienter med grav demens inte kan bedömas med detta instrument (18).

Blessed Dementia Scale (BDS)

BDS (Bilaga 5) är uppdelat i två delar som kan utföras enskilt eller tillsammans. Den första delen behandlar aktivitet (ADL) medan den andra delen innefattar patientens kognitiva förmåga där minne och koncentration testas. BDS är ett test som är utformat endast för dem med redan konstaterad demens och fungerar alltså inte som ett screeningverktyg (19).

Mini Mental State Examination (MMSE)

MMSE är ett snabbtest som används världen över som ett grovt mått på kognition. Testet rekommenderas av Socialstyrelsen (20). Det är ett verktyg för att mäta kognitiv funktion och inte ett diagnostiskt test. Nackdelen är att det ej är sensitivt för mild och grav minnesnedsättning, fördelen är att det är enkelt och går snabbt att utföra (21).

Clock Drawing Test (CDT)

Ytterligare ett test på kognition är CDT (Bilaga 6) vilket ofta används i kombination med MMSE. Även CDT rekommenderas av Socialstyrelsen (20). Detta test innebär att patienten ritar en klocka med siffror och sedan även givna klockslag. Styrkan med CDT är att det krävs flera motoriska och perceptionella funktioner samtidigt för att uppnå bra resultat (22).

I ADAS-Cog och BDS indikerar fler poäng sämre kognitiv funktion. I MMSE och CDT indikerar färre poäng sämre kognitiv funktion (15).

Det bör betonas att ovannämnda mätmetoder inte är effektmått i sig utan olika sätt att mäta effektmåttet kognition.

Tabell 2. Granskade studiers kvalitet

Författare, år, land	Titel	Bevisvärde	Kommentar
Sano et al. (1997), USA (15)	<i>“A Controlled Trial of Selegiline, Alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer’s Disease”</i>	Medelhög	Svårt att följa deltagarnas väg genom studien. MMSE-resultat vid baseline skiljde mellan grupperna.
Lloret et al. (2009), Spanien (16)	<i>“Vitamin E Paradox in Alzheimer’s Disease: It Does Not Prevent Loss of Cognition and May Even be Detrimental”</i>	Låg	Stort bortfall – orsaker redovisas ej. Gruppernas jämförbarhet är ej beskriven på ett adekvat sätt. Resultatdelen är till viss del bristfällig.

3. Resultat

3.1 Beskrivning av studiernas resultat

Sano et al. 1997. “A controlled Trial of Selegiline, Alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease” (15) (Medelhög studiekvalitet)

341 patienter randomiserades till fyra grupper (efter stratifiering enligt center) till att få antingen läkemedel (n=87), både läkemedel och vitamin E (n=85), Vitamin E (2000 IU/d) (n=85), eller placebo (n=84). Trots randomiseringen hade placebogrupperna en tendens till bättre resultat i MMSE vid baseline, jämfört med de andra tre grupperna (p=0.071). I vissa fall kunde kognitiva data inte samlas in under hela studieperioden (två år) p.g.a. utveckling av grav demens.

Den genomsnittliga tiden till sista uppmätta resultat i MMSE var 15.6 månader, och ingen signifikant skillnad uppmättes i antal poäng mellan de fyra grupperna. Förändring i antal poäng mellan baseline och den sista mätningen skiljde sig inte heller signifikant mellan grupperna (p=0.83), se tabell 3 nedan.

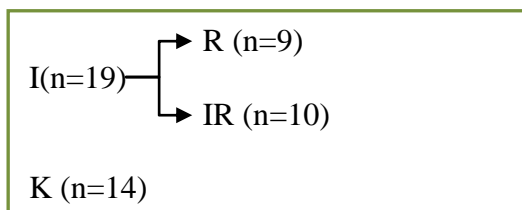
Förändringen i resultat i ADAS-Cog beräknades som skillnad i antal poäng vid baseline jämfört med vid det sista besöket. Den genomsnittliga tiden till sista uppmätta resultat var 12.4 månader. Förändring i antal poäng skiljde sig inte signifikant mellan grupperna (p=0.17), inte heller då man justerade för baselineresultaten i MMSE.

Den genomsnittliga tiden till sista uppmätta resultat i BDS var 20 månader. Även i detta test beräknades förändringen i resultat som skillnad i antal poäng vid baseline jämfört med vid det sista besöket. Skillnaden mellan placebogrupperna och respektive behandlingsgrupp var signifikant (p=0.004) med en fördel för behandling, då man justerat för baselineresultaten i MMSE, samt gjort parvis Post hoc analys. Några biverkningar rapporterades som tandskador, fall samt blodtrycksfall men dessa var ej kopplade till interventionen.

Sammanfattningsvis sågs ingen förbättring i MMSE och ADAS-Cog medan en skillnad uppmättes i BDS, dock efter justeringar.

Lloret et al. 2009. “Vitamin E Paradox in Alzheimer's Disease: It Does Not Prevent Loss of Cognition and May Even be Detrimental” (16)(Låg studiekvalitet)

Deltagarna i studien randomiserades till två grupper, som var lika med avseende på kön och ålder. Interventionsgruppen (I) fick vitamin E (800 IU/d), medan kontrollgruppen (K) fick placebo, se tabell 3 nedan. Utöver resultaten i kognitiva tester mättes även GSSG (Glutathione oxidation) i blodet (mätt på oxidativ stress) som hos samtliga patienter var förhöjt vid baseline. Man fick två utfall i interventionsgruppen: Respondenter (R) och icke-respondenter (IR) (se figur 1). Bland R sjönk GSSG-nivåerna i serum signifikant (p<0.05) (d.v.s. den oxidativa stressen sjönk) medan IR inte visade någon signifikant minskning i GSSG-nivåer.



Figur 1. Utfall i Lloret et al.

Vid mätningar av förändring i kognitiv funktion med hjälp av MMSE, BDS eller CDT uppvisade R aningen bättre resultat än IR (p= uppgift saknas). Detta gällde speciellt i MMSE, där IR uppvisade en signifikant minskning i antal poäng jämfört med R (p<0.05), samt jämfört med K (p<0.05). Inga biverkningar rapporterades.

Sammanfattningsvis fick Lloret et al. två utfall i interventionsgruppen – R som uppvisade förbättring- och IR som uppvisade försämring i de kognitiva testerna.

Tabell 3. Sammanfattande beskrivning av inkluderade studier och deras resultat

Författare, år	Sano et al, 1997 (15)	Lloret et al, 2009 (16)
Studiedesign	RCT	RCT
Interventionstid	2 år	6 månader
Studieland	USA	Spanien
Studiepopulation	N=341 (65 % kvinnor) ¹	N=57
Mean ± SD	I: n=85, 73.4 ±7.8 år K: n=84, 73.5±8.3 år	I: n=19 ² K: n=14 ²
Sjukdomsgrad	Måttlig	Mild: n=25, Måttlig: n=26, Grav: n=6
Intervention	I: 1000 IU x 2/d K: Placebo	I: 800 IU/d K: Placebo
Mini Mental State Examination³	I: -4.6 K: -4.6 (p=0.83)	IR: Minskning vs R (p<0.05) IR: Minskning vs K (p<0.05)
Alzheimer's Disease Assessment Scale³	I:8.3 K: 6.7 (p=0.17)	Uppgift saknas
Blessed Dementia Scale³	I: 4.0 K:5.4 (p=0.004)	R: Bättre resultat vs IR (p=uppgift saknas)
Clock Drawing Test³	Uppgift saknas	R: Bättre resultat vs IR (p=uppgift saknas)
Bortfall n (%)	23 (7)	24 (42)
Kontroll av följsamhet	Oanvända tabletter räknades. Telefonkontakt vid behov för att motarbeta dålig följsamhet. S-tokoferolmätningar utfördes.	Uppgift saknas
Poweranalys	Ja	Uppgift saknas
Studiekvalitet	Medelhög	Låg

RCT= Randomiserad kontrollerad studie, N= Deltagare, n= Deltagare i subgrupper, I= Interventionsgrupp, K= Kontrollgrupp, IU= International Units, IR= Icke Respondenter, R= Respondenter, S= Serum-

¹Inkluderar även de som fick läkemedel resp. läkemedel och vitamin E.

²Vid studiens slut efter bortfall.

³Genomsnittlig förändring i poäng.

3.2 Evidenssummering

De två utvalda artiklarnas effektmått bedömdes avslutningsvis med hjälp av ”Sammanfattande evidensformulär” (baserat på GRADE) från Sahlgrenska Akademin på Göteborgs Universitet (Bilaga 2). Resultatet blev att effektmåttet bedömdes ha mycket lågt evidensvärde (+), se tabell 4 nedan. Detta baserades främst på bekymmersam heterogenitet då man i studien av Sano et al. inte såg någon förbättring i två av tre kognitiva tester, medan man i Lloret et al.

fick två utfall bland dem som fick vitamin E där R förbättrades i kognition och IR försämrades. Vidare orsaker till det mycket låga evidensvärdet var ett stort bortfall i Lloret et al. (över 40%) samt osäkerhet kring extern validitet i båda studierna. Sammanfattningsvis betyder detta att evidensstyrkan för att vitamin E skulle förbättra kognitiv funktion vid AD är mycket låg.

Tabell 4. Sammanfattning av effektmåttets evidensstyrka

Effektmått: Kognition				
	MMSE	ADAS-Cog	BDS	CDT
Antal studier	RCT-2st	RCT-1 st	RCT-2 st	RCT-1st
Studiedesign	Vissa begränsningar. <ul style="list-style-type: none"> • Stort bortfall - bristfällig information angående orsaker². • Stratifierad randomisering¹. 	Vissa begränsningar. <ul style="list-style-type: none"> • Stratifierad randomisering¹. 	Vissa begränsningar. <ul style="list-style-type: none"> • Stort bortfall - bristfällig information angående orsaker². • Stratifierad randomisering¹. 	Vissa begränsningar. <ul style="list-style-type: none"> • Stort bortfall - bristfällig information angående orsaker².
Överrensstämmelse i studieresultat	Bekymmersam heterogenitet. <ul style="list-style-type: none"> • Motstridiga resultat². • Ingen effekt¹. 	Ej tillämpligt.	Bekymmersam heterogenitet. <ul style="list-style-type: none"> • Motstridiga resultat². • Effekt efter justeringar¹. 	Ej tillämpligt.
Studiepopulation-extern validitet	Osäkerhet. <ul style="list-style-type: none"> • Går ej att bedöma överförbarheten p.g.a. bristfällig information². • Risk för att SP har högre socioekonomisk status än ADP generellt¹. 	Viss osäkerhet. <ul style="list-style-type: none"> • Risk för att SP har högre socioekonomisk status än ADP generellt¹. 	Osäkerhet. <ul style="list-style-type: none"> • Går ej att bedöma överförbarheten p.g.a. bristfällig information². • Risk för att SP har högre socioekonomisk status än ADP generellt¹. 	Osäkerhet. <ul style="list-style-type: none"> • Går ej att bedöma överförbarheten p.g.a. bristfällig information².
Osäkert underlag	Inga problem.	Inga problem.	Inga problem.	Inga problem.
Evidensstyrka	Mycket låg (+)			

¹Sano et al. (15)

²Lloret et al. (16)

SP=studiepopulationen

ADP=Alzheimerspopulationen

4. Diskussion

Denna systematiska översikt bygger på två RCT – en av Sano et al. (15), vilken uppskattas vara av medelhög studiekvalitet, samt en av Lloret et al. (16), vilken uppskattas vara av låg studiekvalitet. Studiernas sammanlagda evidensvärde med avseende på frågeställningen bedöms som mycket låg. Detta innebär att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att kunna avgöra om vitamin E kan förbättra kognitiv funktion vid AD. Det bör dock påpekas att det alltid finns en risk för att bedömning och tolkning av studier och deras resultat inte blir helt objektiva, då risken för subjektiva bedömningar ej går att eliminera helt.

I Sano et al. påvisas inga förbättringar i två av tre kognitiva tester hos de som fått vitamin E medan man i Lloret et al. får två utfall bland de som fått vitamin E – ett där resultaten i kognitiva tester förbättras, samt ett där de försämras.

4.1 Population

I artikeln som beskriver studiedesignen i Sano et al. tas olika variabler upp som påverkar studiens överförbarhet, bl.a. studiedeltagarnas ålder vid insjuknande, andelen kvinnor och minoriteter samt utbildningsnivå, vilka alla motsvarar demografin i Alzheimerspopulationen i stort i landet (USA). Däremot föreligger en risk att studiedeltagarna har högre socioekonomisk status än Alzheimerspopulationen i stort, då de flesta center var specialistmottagningar för just AD, förenat med kostnad för den enskilde patienten. I USA har man inte fri sjukvård vilket skulle kunna förstärka denna skillnad mellan den studerade populationen och Alzheimerspopulationen i länder med fri sjukvård. Förutom att påverka överförbarheten skulle även studiens resultat kunna påverkas av studiedeltagarnas relativt sett högre socioekonomiska status.

I Lloret et al. är beskrivningen av studiepopulationen mycket bristfällig vilket försvårar tolkningen av den externa validiteten och är en av de faktorer som försvagar studiens bevisvärde. Det enda som anges är att de två grupperna är lika avseende ålder och könsfördelning.

I Sano et al. bor studiedeltagarna vid studiens start antingen i eget boende eller på någon form av institution, dock ej på specialiserat demensboende. I Lloret et al. finns ingen information om var deltagarna bor. Denna bristfälliga och ojämna information medför dels att det blir svårt att jämföra de två studierna, dels att bedöma den externa validiteten. En annan faktor som bidrar till begränsningen i jämförbarhet är att deltagarna i Sano et al. lider av måttlig-, medan de i Lloret et al. lider av både mild, måttlig och grav AD.

Sano et al. har från början ett deltagarantal på 341 där 23 inte fullföljde hela interventionen. Lloret et al. börjar på ett mindre deltagarantal, 57. Av dessa var det endast 33 som fullföljde behandlingen. Då AD är en progressiv sjukdom som drabbar främst äldre personer kan möjligen ett större bortfall än vad som brukar godtas vara acceptabelt. Dock är bortfallet över 40 % i Lloret et al. Sätter man det i relation till Sano et al. som har ett betydligt mindre bortfall (7 %) och dessutom en längre interventionstid försvagas studiekvaliteten i Lloret et al. Det är inte bara det stora bortfallet i sig som bidrar till denna försvagning, utan det faktum att beskrivning av orsakerna till bortfallet saknas.

4.2 Metod

Följsamhet

I artikeln som beskriver studiedesignen i Sano et al. redogörs utförligt för hur följsamhet mättes. Dels samlades oanvänd medicin in och tabletter räknades, vidare utfördes serumtokoferolmätningar. I Lloret et al. nämns ingenting om kontroll av följsamhet. En viktig

aspekt i studier som ger medicinsk behandling i form av tabletter till personer med AD är det faktum att man arbetar med sjuka äldre personer som är drabbade av demens. Minnet samt närminnet är bland de första områden i hjärnan som då drabbas. Önskvärt vore en tydlig beskrivning av hur följsamheten kontrollerades. Vem såg till att personerna tog rätt dos vid rätt tillfälle? Kontrollen av följsamheten i Sano et al. är endast baserad på oanvänd medicin samt serummätningar och frågan är om detta är tillräckligt för en patientgrupp av detta slag? Insamlade kartor av oanvänd medicin ger ingen bild av när medicinerna uteblev eller varför. Oklarheter kring hur väl behandlingarna fullföljdes inverkar negativt på studiernas kvalitet och därmed på styrkan i resultaten.

Effektmått

MMSE samt BDS ingår som mätmetoder i både Sano et al. och Lloret et al.

Interventionsgrupperna ser olika ut i de två studierna där Lloret et al. inkluderar mild, måttlig och grav demens medan Sano et al. endast inkluderar patienter med måttlig demens. Eftersom MMSE inte har hög sensitivitet för mild och grav minnesnedsättning är metoden kanske bättre lämpad för Sano et al:s interventionsgrupp. BDS kan endast bedöma dem med redan konstaterad demens, men eftersom en av inklusionskriterierna i denna översiktsartikel var att studierna skulle behandla redan diagnostiserad AD innebär detta inget problem. Testet bedöms lämpligt för studierna men användningsområdena ser olika ut, då det i Sano et al. används som ett mått på funktion medan det i Lloret et al. används som ett mått på kognition. Testet har trots detta tagits med i denna översiktsartikel som ett mått på kognition, då det är utformat för att mäta båda dessa variabler. Fördelen är att det kan ge en uppfattning om hur AD utvecklas vilket är precis vad de valda studierna behandlar.

ADAS-Cog används endast i Sano et al. vilket kan anses adekvat då det ej kan appliceras på personer med grav demens. Detta test hade alltså inte varit lämpligt i Lloret et al.

CDT brukar används i kombination med MMSE vilket görs i Lloret et al. men inte i Sano et al., av oklara anledningar.

I studier som undersöker kognition eller andra effektmått av subjektiv karaktär kan det råda tveksamhet kring observatörsöverensstämmelsen, även om samma tester, instruktioner och poängsystem följts. Detta problematiseras i Sano et al. där försök gjorts att undvika sådana fel genom att utbilda testledarna. Vid mått på kognition inkluderas inga biokemiska variabler och därför kan det inte uteslutas att fel kan uppstå vid bedömningar av enskilda resultat i kognitionstester.

4.3 Resultat

Doser

Olika mängd vitamin E tilldelas i de två studierna vilket kan vara en orsak till delvis motstridiga resultat. I Sano et al. får interventionsgruppen 1000 IU två gånger per dag och i Lloret et al. ges 800 IU en gång om dagen. Detta försvårar en jämförelse mellan studierna. Båda doserna ligger dock under 3000 IU vilket anses vara gränsen för toxisk effekt (13).

Lloret et al:s resultat pekar i två olika riktningar och det går inte att utesluta att det påverkas av mängden vitamin E som givits. Vidare genomförs studierna i två skilda världsdelar.

Vitamin E intaget från kosten och därmed status vid baseline hade därför varit av värde att belysa. Och andra sidan är båda doserna av farmakologisk storlek, vilket innebär att kostens bidrag sannolikt är av marginell betydelse. Givna doser är 50 gånger så stora som rekommenderat dagsintag enligt NNR (11). Dock vet man ej vad en mer än dubbelt så stor dos i Sano et al. har för inverkan på resultaten, i jämförelse med en mindre dos i Lloret et al. Olika duration i studierna försvårar också jämförelsen dem emellan.

Justeringar och efteranalyser

Tendensen till signifikant skillnad i MMSE-resultat vid baseline i Sano et al. gäller då man jämför placebogruppen med de tre andra grupperna tillsammans. Troligt är att det hade blivit signifikant skillnad vid en jämförelse av endast placebo vs vitamin E, då placebogruppen hade högst- och vitamin E-gruppen lägst resultat. Frågan är hur detta i sin tur hade påverkat resultaten.

Den signifikanta skillnaden i BDS gäller efter både justering för baselineresultaten i MMSE och parvis Post hoc analys. Det hade varit intressant att se en separat analys av placebo vs vitamin E vid baseline och sedan resultat efter justering för denna skillnad. Klart är även att Post hoc analys ger ett mindre trovärdigt resultat.

Heterogenicitet

Det mest bekymmersamma är inte det begränsade vetenskapliga underlaget och studiernas brister i sig, utan de motstridiga resultat studierna uppvisar. Det faktum att Lloret et al. visar motsägande resultat inom interventionsgruppen, trots att randomiseringen bedöms gått rätt till samt att de fått lika mängd vitamin E, gör det svårt att dra några slutsatser av studien. Det indikerar snarare behovet av ytterligare studier. Detta diskuteras även i Lloret et al., då de inte har någon förklaring till de olika utfallen.

Även i Sano et al. är resultaten delvis motstridiga då man i BDS, dock efter justeringar, påvisar signifikant bättre resultat hos gruppen som fått vitamin E. Det råder alltså en bekymmersam heterogenicitet med avseende på översiktsartikelns frågeställning. Faktorer som diskuteras ovan, t.ex. interventionstid, bortfall, följsamhet, delvis olika effektmått, vitamin E-status, olika doser samt olika sjukdomsgrad kan förstås påverka detta. I Sano et al. är kognition ett av de sekundära utfallsmåtten. Kanske hade studiedesignen sett annorlunda ut om kognition hade varit ett primärt utfallsmått och möjligen hade fler och mer utförliga mätmetoder används.

Slutsats

Syftet med denna översiktsartikel var att studera evidens för om supplementering med vitamin E kan förbättra kognitiv funktion vid AD. Efter granskning av tillgängligt vetenskapligt underlag dras slutsatsen att detta är otillräckligt. Evidensstyrkan bedöms som mycket låg (+) med avseende på frågeställningen. De viktigaste bidragande faktorerna till detta är bristande studiekvalitet samt bekymmersam heterogenicitet i resultaten. Baserat på de två RCT som denna översiktsartikel grundas på, kan vitamin E-tillskott därför inte på vetenskapliga grunder rekommenderas för att förbättra kognitiv funktion vid AD. Fler studier krävs för att kunna uttala sig om betydelsen av vitamin E för kognitiv funktion vid AD.

Referenslista

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom 2010 - stöd för styrning och ledning. 2010 [cited 2012-03-09]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18012/2010-5-1.pdf>.
2. SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering. Sammanfattning av SBU:s rapport om: Demenssjukdomar - En systematisk litteraturoversikt 2006 [cited 2012-03-05]. Available from: http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/Demens_sammanfattning.pdf.
3. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2007;3(3):186-91. Epub 2007/07/01.
4. Alzheimer's Disease Education and Referral Center. Alzheimer's Disease Fact Sheet. 2011 [cited 2012-03-01]; Available from: <http://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-fact-sheet>.
5. Alzheimerföreningen i Sverige. Detta är Alzheimers sjukdom. [updated 2009-10-15; cited 2012-03-01]; Available from: http://www.alzheimerforeningen.se/alzheimers.php?select=meny2_1.
6. Aquilonius S-M. Alzheimers sjukdom. Available from: <http://www.ne.se/lang/alzheimers-sjukdom>.
7. Encyclopædia Britannica Online Academic Edition. Alzheimer disease. [cited 2012-02-28]; Available from: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/18223/Alzheimer-disease>.
8. Socialstyrelsen. Mini Mental State Examination (Mini Mental Test), MMSE (MMT). [cited 2012-02-28]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/evidensbaseradpraktik/bedomningsinstrument/aldre/mmse>.
9. Marcusson J. Alzheimers sjukdom. [updated 2012-01-31 cited 2012-02-28]; Available from: <http://www.1177.se/Vastra-Gotaland/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Alzheimers-sjukdom>.
10. Nationalencyklopedin. Kognition. [cited 2012-02-28]; Available from: <http://www.ne.se/lang/kognition>.
11. Abrahamsson L, Aunver K. Näringslära för högskolan. Stockholm: Liber; 2006.
12. Hambræus L. Vitaminer - Fettlösliga vitaminer - Vitamin E. Nationalencyklopedin.
13. Isaac MG, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(3):CD002854. Epub 2008/07/23.
14. SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering. Att förebygga sjukdom med antioxidanter 1997 [cited 2012-03-20]. Available from: <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Att-forebygga-sjukdom-med-antioxidanter/>.
15. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *The New England journal of medicine*. 1997;336(17):1216-22. Epub 1997/04/24.
16. Lloret A, Badia MC, Mora NJ, Pallardo FV, Alonso MD, Vina J. Vitamin E paradox in Alzheimer's disease: it does not prevent loss of cognition and may even be detrimental. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2009;17(1):143-9. Epub 2009/06/06.

17. Sano M, Ernesto C, Klauber MR, Schafer K, Woodbury P, Thomas R, et al. Rationale and design of a multicenter study of selegiline and alpha-tocopherol in the treatment of Alzheimer disease using novel clinical outcomes. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer disease and associated disorders. 1996;10(3):132-40. Epub 1996/01/01.
18. Mohs RC. Neuropsychological Assessment of Patients with Alzheimer's Disease 2000 [cited 2012-03-12]; Available from: <http://www.acnp.org/g4/gn401000133/ch130.html>.
19. Budson AE, Price BH. Supplementary Appendix. Supplement to: Budson AE and Price BH. Memory Dysfunction in Clinical Practice. N Engl J Med 2005;352. [cited 2012-03-12]; Available from: <http://people.bu.edu/abudson/5BudsSuppAppRevised.pdf>.
20. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom 2010 - stöd för styrning och ledning. 2010 [cited 2012-04-02]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18012/2010-5-1.pdf>.
21. Jönhagen ME. Farmakologisk behandling av kognitiv störning vid Alzheimers sjukdom - Bakgrundsdokumentation. Diagnostik och utredning av Alzheimers sjukdom. . Läkemedelsverket; 2009 [cited 2012-03-12]; Available from: http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Alzheimers%20sjukdom_bakgrund.pdf.
22. Braunberger P. The Clock-Drawing Test. 2001 [cited 2012-03-12]; Available from: http://www.neurosurgical.ca/ClinicalAssistant/scales/clock_drawing_test.htm.

Bilaga 1

Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

Författare, år alternativt SBU:s identifikationsnummer:

Total bedömning av studiekvalitet:

Hög

Medelhög

Låg

Anvisningar:

- Alternativet ”oklart” används när uppgiften inte går att få fram från texten.
- Alternativet ”ej tillämpligt” väljs när frågan inte är relevant.
- Det finns förtydligande kommentarer till vissa delfrågor. Dessa anges med en fotnot.

Studiekvalitet	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
1. Studiepopulation				
a) Framgår det hur många personer som exkluderades före randomiseringen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är redovisningen av personer som inte randomiserades, trots att de var valbara, adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Tilldelning av åtgärd/intervention/behandling				
a) Användes en randomiseringsmetod som på ett acceptabelt sätt minimerar risken för manipulation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Utfördes randomiseringen så att fördelningen blev oförutsägbar och slumpmässig? ¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Påbörjade samtliga deltagare, som randomiserades, behandlingen? ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Gruppernas jämförbarhet				
a) Var grupperna vid baseline rimligt lika avseende egenskaper som kan påverka resultatet (t ex ålder, kön, sjukdoms svårighetsgrad)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Blindning (maskering) ³				
Blindades följande på tillfredsställande sätt:				
a) Patienter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Prövare/behandlare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Utvärderare av resultat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Bortfall (antalet randomiserade deltagare som inte har följts upp enligt studieprotokollet) ⁴				
a) Går det att följa deltagarnas väg genom studien t ex i ett flödesschema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Studiekvalitet	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
b) Är storleken på bortfallet efter randomisering acceptabelt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är orsakerna till bortfallet acceptabla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Följsamhet ("compliance, adherence, concordance")⁹				
a) Framgår det i vilken utsträckning deltagarna fullföljde behandlingen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var andelen som fullföljde behandlingen acceptabel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Rapportering av effektmått och biverkningar				
a) Var det primära effektmåttet definierat i förväg <u>och</u> adekvat rapporterat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var de sekundära effektmåtten definierade i förväg <u>och</u> adekvat rapporterade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Baserades slutsatserna på enbart i förväg definierade effektmått och subgruppsanalyser? ⁶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Har utfallen av samtliga viktiga effektmått redovisats på ett adekvat sätt? ⁷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Rapporteras biverkningar/komplikationer på ett tillfredsställande sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Resultat och precision				
a) Redovisas resultaten på ett adekvat sätt? ⁸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Har resultaten beräknats med lämplig analysmetod? ⁹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var den minsta kliniskt relevanta effekten definierad på förhand?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Är den valda minsta kliniskt relevanta effekten av rimlig storlek?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Har man använt acceptabla metoder för att mäta effekterna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Mättes observatörsöverensstämmelsen på ett acceptabelt sätt? ¹⁰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Är de överväganden och beräkningar som ligger till grund för antal deltagare acceptabla ("power"-analys)? ¹¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Bindningar och jäv				
a) Anges eventuella bindningar och jäv ("conflicts of interest")?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Bedömer du att studiens resultat inte påverkats av intressekonflikter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total bedömning av studiekvalitet				
Hög <input type="checkbox"/> Medelhög <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/>				

Kommentarer till granskningsmallen för RCT

1. Risk för att randomiseringen blir förutsägbar för prövare eller deltagare kan t ex finnas vid blockrandomisering. Blockrandomisering används bl a i multicenterstudier för att motverka slumpmässiga snedfördelningar mellan olika centra eller länder.
2. Här bedöms risken för att resultaten har påverkats av att deltagare selektivt exkluderats från studien efter randomiseringen, men innan behandlingen har påbörjats. Antalet deltagare som har lämnat studien bör sättas i relation till studiens storlek. Om antalet är jämnt fördelade mellan grupperna och skälen är angivna och godtagbara, så bedöms risken att resultaten kan ha påverkats som liten. Om mer än 5 procent av de randomiserade patienterna fallit bort eller om orsakerna inte är angivna eller godtagbara så bedöms risken som stor.
3. Det är önskvärt att både patienter och prövare är blindade i en studie. Ibland kan det av praktiska skäl vara svårt eller omöjligt att dölja för prövare och/eller patient vilken behandling som ges. Däremot är det oftast möjligt att den som utvärderar effekten är blindad.

De alternativ som finns är följande:

- Öppen prövning: ingen är blindad
- Enkelblind: a) deltagarna är blindade; b) prövare och/eller resultatutvärderare är blindade
- Dubbelblind: a) deltagarna och prövare och/eller resultatutvärderare är blindade; b) deltagarna och prövare och/eller resultatutvärderare är blindade samt det framgår av beskrivningen att all resultatbearbetning utfördes innan prövningskoden bröts.

Det finns flera exempel på studier där blindningen inte har lyckats pga karakteristiska effekter eller biverkningar av aktiv behandling, exempelvis muntorrhet vid behandling med neuroleptika och underlivsblödningar vid behandling med östrogen. I vissa fall är det möjligt att ge biverkningsmotverkande medel som tillägg till aktiv behandling för att minska risken för att blindningen äventyras. Andra faktorer som kan försvåra blindningen är bristande likhet mellan tabletter, inhalationspreparat etc avseende utseende eller smak. En stor ”placeboeffekt” i kontrollgruppen kan tala för en lyckad blindning. I vissa studier låter man studiedeltagarna gissa om de fått aktiv behandling eller kontroll.

4. Det bortfall som bedöms här avser bortfall efter randomisering. Det kan dock finnas tillfällen då även ett större bortfall sannolikt är slumpmässigt. Nedanstående exempel bör därför ses som riktvärden.
 - Litet (<10%)
 - Måttligt (10–19%)
 - Stort (20–29%)
 - Mycket stort (≥30%). Undersökningen bedöms ofta sakna informationsvärde vilket kan innebära att studien bör exkluderas.

Bortfallet varierar mellan olika tidpunkter i en studie och kan variera mellan olika effektmått. Bortfallet är ofta större ju längre tid som har gått. Därmed kan behandlingsresultaten från de sista besöken vara av tveksam validitet, medan resultaten från de första besöken kan vara giltiga.

5. Kontroll av följsamheten är särskilt viktig då man inte ser en signifikant effektskillnad mellan grupperna. En bristande följsamhet kan minska såväl interventionens effekter som bieffekter. Om interventionen har en signifikant effekt är kontroll av följsamheten ofta av mindre betydelse.

Undantag är om det var sämre följsamhet i gruppen som fick referensbehandling. Det senare är tänkbart i en placebokontrollerad studie om blindningen varit otillräcklig, alternativt om en referensbehandling har mycket högre frekvens av biverkningar.

Ett riktmärke för vad som anses vara acceptabel följsamhet är att mer än 80 procent av deltagarna ska ha mottagit mer än 80 procent av behandlingen.

6. Det är inte ovanligt att studier med negativa resultat inkluderar förklarande efteranalyser ("explanatory"- eller "post hoc"-analyser) för att t ex finna vissa subgrupper inom den studerade patientgruppen som kan ha nytta av behandlingen. Dessa analyser kan fylla en viktig hypotes-genererande funktion, men är naturligtvis behäftade med stor osäkerhet. Slutsatserna i en studie får därför aldrig baseras på sådana analyser.
7. Även om redovisade effektmått är rimliga, definierade i förväg och adekvat rapporterade kan det finnas andra viktiga effektmått som utelämnats. Oftast gäller det effektmått för att bedöma risker som också bedöms under fotnot 8.
8. De vanligaste mått som används för dikotoma variabler är riskkvot ("risk ratio", RR), oddskvot ("odds ratio", OR), absolut riskreduktion/riskskillnad ("risk difference") och "number needed to treat" (NNT). För kontinuerliga variabler används vanligen absolut skillnad i medelvärde ("difference in means", "mean difference"). Alla måtten ska redovisas med lämpligt spridningsmått, företrädesvis 95 procentens konfidensintervall.
9. Resultaten kan analyseras enligt "intention to treat" (ITT) och/eller per protokoll (PP). En ITT-analys innebär att alla personer som randomiserats följs upp inom sin behandlingsarm oavsett om de fått tilldelad behandling eller inte och är oftast den metod som bör användas. Om resultaten är beräknade på annat sätt än med ITT finns det risk för att behandlingseffekten blir överskattad. ITT-analysen kan kompletteras med en känslighetsanalys enligt "worst case scenario" där sämsta tänkbara utfall tillskrivs saknade patienter i den grupp som uppvisar bäst effekt och bästa tänkbara utfall tillskrivs saknade patienter i den grupp som uppvisar sämst effekt. Ibland är det önskvärt att även en PP-analys redovisas, vilket innebär att bara de som följt hela studieprotokollet ingår i analysen. Vid bortfall i studier där man använder kontinuerliga variabler eller skalor använder man ibland en beräkningsmetod där det senast uppmätta resultatet antas gälla även för senare tidpunkter då data saknas ("last observation carried forward", LOCF).
10. Vid utfallsregistrering i en behandlingsstudie kan observatörsvariationen vara en svaghet. Ett exempel är om flera observatörer ska utvärdera röntgenbilder eller cytologiska prov. Då ska observatörsöverensstämmelse mellan alla, eller ett större antal av observatörerna, vara rapporterat. Detta kan ske i form av kappa-överensstämmelse eller "intra-class correlation coefficient" (ICC), beroende på vilken skala som använts.
11. "Power"-beräkningar används för att beräkna studiers statistiska styrka, dvs för att räkna ut hur stor en studie bör vara för att med rimlig sannolikhet kunna påvisa en behandlingseffekt. Det är viktigt att författarna redovisar hur de kommit fram till vald studiestorlek och att beräkningen skett före studiestart. Annars kan det inte uteslutas att författarna successivt adderat deltagare till studien tills statistisk signifikans har uppnåtts.

Bilaga 2



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2012/AW

Sammanfattande Evidensformulär Effektmått:

RCT utgår från +++, kohortstudier utgår från ++. Sänk eller höj därefter graderingen utifrån studiekvalitet, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, risk för publikationsbias och effektstorlek.

Tillstånd:	
Åtgärd:	
Effektmått:	
Ingående studier: RCT <input type="checkbox"/> (++++) Kohortstudier <input type="checkbox"/> (++) Alla eller några av studierna sammanfattade i en systematisk översikt <input type="checkbox"/> Antal studier: Antal pt:	+ 4 alt. +2
Studiedesign - Intern validitet (Randomiseringsförfarande, blindning, uppföljning, bortfall, intention-to-treat, vid kohortstudier – hantering av confounders) <input type="checkbox"/> Inga begränsningar <input type="checkbox"/> Vissa begränsningar (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar (<i>minska ett steg</i>) <input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar (<i>minska två steg</i>) Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2
Överensstämmelse (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?) <input type="checkbox"/> Inga problem <input type="checkbox"/> Viss heterogenitet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenitet (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1



**GÖTEBORGS
UNIVERSITET**

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2012/AW

Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:	
Studiepopulation – extern validitet(överförbarhet) Interventionen (effektmåttets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)	
<input type="checkbox"/> Ingen osäkerhet	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Viss osäkerhet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)	<input type="checkbox"/> ?
<input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> -1
<input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)	<input type="checkbox"/> -2
Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:	
Oprecisa data (Få händelser, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt) - kohort	
<input type="checkbox"/> Inga problem	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Vissa problem med precision (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)	<input type="checkbox"/> ?
<input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> -1
Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:	

Källa: Sahlgrenska akademien Göteborgs Universitet

Bilaga 3

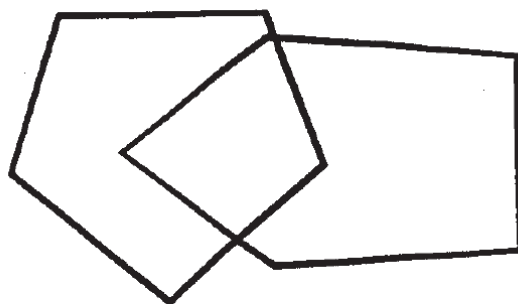
MINI MENTAL TEST / MMT (Mini Mental State Examination, Folstein -75)

Testning skall ske utan tidspress eller distraherande moment och med värnande om patientens självkänsla. Vid nedsatt allmäntillstånd, sänkt vakenhetsgrad, grav hörselnedsättning, språksvårigheter eller andra faktorer som kan ge orättvisande resultat bör testningen uppskjutas eller ifrågasättas. Testresultatet ger en objektiv värdering av patientens kognitiva funktioner och kan ge vägledning vid utredning av demens eller demensliknande tillstånd. Vid screening-undersökningar har man använt gränsvärden runt 24 poäng för identifiering av kognitiva störningar. Man har ofta god hjälp av upprepade testning för att följa ett förlopp. Observera att demenssjukdom kan föreligga trots gott resultat vid MMT och att avsevärt poängavdrag vid MMT kan avspejla en pseudodemens (depression eller konfusion med reversibel kognitiv svikt). / R.Å. CSK -98

Uppgifterna i denna MMT-version är huvudsakligen formulerade enligt konsensus från Kognitiva Klubben, Stockholm dec -97.

Patient		
Datum	Testan svarig
	Pat poäng	Max poäng	
	(5)	ORIENTERING Fråga patienten vad det är för..... År. Årstid. Datum. Veckodag. Månad.
	(5)	Fråga patienten var han/hon är Land. Län. Kommun(Stad). Sjukhus(Vårdcentral/Bostadsområde). Våningsplan.
	(3)	REGISTRERING Nämn tre föremål (ex nyckel, tandborste, lampa). Be patienten repetera dem. Den första repetitionen avgör antalet poäng, men fortsatt ändå repetera orden tills patienten lärt sig dem (upp till 6 ggr). Antal försök som krävdes för inläring:
	(5)	UPPMÄRKSAMHET OCH BERÄKNING Be patienten börja vid 100 och dra ifrån 7 och sedan fortsätta dra ifrån 7 i taget tills du säger stopp (93-86-79-72-65). Be därefter patienten bokstavera ordet <i>konst baklänges</i> . Om patienten gör fel men sedan fortsätter rätt, räkna antalet rätt (ex tsnok 5p, tsonk 3p). Det bästa resultatet av de två alternativen räknas.
	(3)	MINNE Be patienten återge de tre ord du tidigare bad honom/henne lägga på minnet.
	(2)	SPRÅK Pröva benämningsförmågan genom att peka på en klocka och fråga patienten vad det är. Gör samma sak med en penna.
	(1)	Be patienten repetera: "INGA OM, MEN ELLER VARFÖR". Instruera/tala tydligt! Tillåt bara ett försök.
	(3)	Utför 3-stegsuppmaning: Ge patienten ett blankt papper och säg tydligt: "Tag det här papperet i höger hand, vik det på mitten och lägg det i knät!" Ge ett poäng för varje riktigt utförd uppgift.
	(1)	Visa patienten texten "BLUNDA" (se baksidan). Be patienten läsa texten och göra som det står. Ge bara poäng om patienten verkligen blundar.
	(1)	Be patienten skriva en mening (längst ned på blankettens baksida). Diktera inte. Meningen måste innehålla subjekt och predikat och vara förståelig.
	(1)	SPATIAL FÖRMÅGA / KOPIERING Be patienten rita av figuren på blankettens baksida. Alla 10 vinklar skall finnas och överlappningen skall forma en fyrhörning. Tremor och rotation ignoreras.
=====	(30)	TOTAL POÄNGSUMMA	

BLUNDA



Källa:

http://www.regionvarmland.se/sites/default/files/grupper/www/V%C3%A5rd,%20omsorg,%20folk%C3%A4lsa%20och%20Nya%20perspektiv/05_mmt1.pdf

Bilaga 4

Alzheimer's Disease Cooperative Study																
ADAS – Cognitive Behavior																
SAMPLE FORM – Page 1 of 4																
Center Name	Patient Number P R - <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/>	Patient Initials <input type="text"/> <input type="text"/>	Examiner Initials <input type="text"/> <input type="text"/>	Examination Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Month Day Year												
1. WORD RECALL TASK: Indicate the total number of <i>correct</i> responses for each trial <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>Trial 1</th> <th>Trial 2</th> <th>Trial 3</th> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>		Trial 1	Trial 2	Trial 3				7. WORD RECOGNITION TASK: Scoring will be done by the A.D.C.S. Data Coordinating Center. <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>Trial 1</th> <th>Trial 2</th> <th>Trial 3</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td style="text-align: center;">X</td> <td style="text-align: center;">X</td> </tr> </table>			Trial 1	Trial 2	Trial 3	X	X	X
Trial 1	Trial 2	Trial 3														
Trial 1	Trial 2	Trial 3														
X	X	X														
2. NAMING OBJECTS AND FINGERS: Check each object/finger named <i>correctly</i> or check "NONE." <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <input type="checkbox"/> Flower <input type="checkbox"/> Bed <input type="checkbox"/> Whistle <input type="checkbox"/> Pencil <input type="checkbox"/> Thumb <input type="checkbox"/> Pinky </div> <div style="width: 30%;"> <input type="checkbox"/> Rattle <input type="checkbox"/> Mask <input type="checkbox"/> Scissors <input type="checkbox"/> Comb <input type="checkbox"/> Index <input type="checkbox"/> Middle </div> <div style="width: 30%;"> <input type="checkbox"/> NONE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Wallet <input type="checkbox"/> Harmonica <input type="checkbox"/> Stethoscope <input type="checkbox"/> Tongs <input type="checkbox"/> Ring </div> </div>		8. LANGUAGE: Check level of impairment. <input type="checkbox"/> None: patient speaks clearly and/or is understandable. <input type="checkbox"/> Very Mild: one instance of lack of understandability. <input type="checkbox"/> Mild: patient has difficulty < 25% of the time. <input type="checkbox"/> Moderate: patient has difficulty 25–50% of the time. <input type="checkbox"/> Moderately Severe: patient has difficulty more than 50% of the time. <input type="checkbox"/> Severe: one- or two-word utterances; fluent, but empty speech; mute.														
3. COMMANDS: Check each command performed <i>correctly</i> or check "NONE." <input type="checkbox"/> Make a fist. <input type="checkbox"/> Point to the <u>ceiling</u> , then to the <u>floor</u> . <input type="checkbox"/> Put the <u>pencil on top of the card</u> , then <u>put it back</u> . <input type="checkbox"/> Put the <u>watch on the other side of the pencil</u> and <u>turn over the card</u> . <input type="checkbox"/> Tap <u>each shoulder twice</u> with <u>two fingers</u> keeping your <u>eyes shut</u> .		9. COMPREHENSION OF SPOKEN LANGUAGE: Check level of impairment <input type="checkbox"/> None: patient understands. <input type="checkbox"/> Very Mild: one instance of misunderstanding. <input type="checkbox"/> Mild: 3–5 instances of misunderstanding. <input type="checkbox"/> Moderate: requires several repetitions and rephrasing. <input type="checkbox"/> Moderately Severe: patient only occasionally responds correctly; i.e., yes – no questions. <input type="checkbox"/> Severe: patient rarely responds to questions appropriately; not due to poverty of speech.														
4. CONSTRUCTIONAL PRAXIS: Check each figure drawn <i>correctly</i> . <input type="checkbox"/> None: attempted but drew no forms correctly. <input type="checkbox"/> Patient drew no forms; scribbled; wrote words. <input type="checkbox"/> Circle <input type="checkbox"/> Two overlapping rectangles <input type="checkbox"/> Rhombus <input type="checkbox"/> Cube		10. WORD FINDING DIFFICULTY: Check one response. <input type="checkbox"/> None. <input type="checkbox"/> Very Mild: 1 or 2 instances, not clinically significant. <input type="checkbox"/> Mild: noticeable circumlocution or synonym substitution. <input type="checkbox"/> Moderate: loss of words without compensation on occasion. <input type="checkbox"/> Moderately Severe: frequent loss of words without compensation. <input type="checkbox"/> Severe: nearly total loss of content words; speech sounds empty; 1– to 2-word utterances.														
5. IDEATIONAL PRAXIS: Check each step completed <i>correctly</i> or check "NONE." <input type="checkbox"/> Fold a letter. <input type="checkbox"/> Put letter in envelope. <input type="checkbox"/> Seal envelope. <input type="checkbox"/> Address envelope. <input type="checkbox"/> Indicate where stamp goes.		11. REMEMBERING TEST INSTRUCTIONS: Check level of impairment. <input type="checkbox"/> None. <input type="checkbox"/> Very Mild: forgets once. <input type="checkbox"/> Mild: must be reminded 2 times. <input type="checkbox"/> Moderate: must be reminded 3–4 times. <input type="checkbox"/> Moderately Severe: must be reminded 5–6 times <input type="checkbox"/> Severe: must be reminded 7 or more times.														
6. ORIENTATION: Check each item answered <i>correctly</i> or check "NONE." <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Full name <input type="checkbox"/> Month <input type="checkbox"/> Date <input type="checkbox"/> Year </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Day <input type="checkbox"/> Season <input type="checkbox"/> Place <input type="checkbox"/> Time of day </div> </div>																

WHITE- ADCS COPY

YELLOW- INVESTIGATOR'S COPY

PINK- CLINICAL MONITOR'S COPY

Alzheimer's Disease Cooperative Study
ADAS – Word Recall
 SAMPLE FORM – Page 2 of 4

Center Name	Patient Number P R - <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/>	Patient Initials <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Examiner Initials <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Examination Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Month Day Year
-------------	---	---	--	---

Present Word List #2.

Check EACH word correctly recalled.

TRIAL 1	
BOTTLE	<input type="checkbox"/>
POTATO	<input type="checkbox"/>
GIRL	<input type="checkbox"/>
TEMPLE	<input type="checkbox"/>
STAR	<input type="checkbox"/>
ANIMAL	<input type="checkbox"/>
FOREST	<input type="checkbox"/>
LAKE	<input type="checkbox"/>
CLOCK	<input type="checkbox"/>
OFFICE	<input type="checkbox"/>
TOTAL	<input type="text"/>

TRIAL 2	
FOREST	<input type="checkbox"/>
TEMPLE	<input type="checkbox"/>
BOTTLE	<input type="checkbox"/>
STAR	<input type="checkbox"/>
POTATO	<input type="checkbox"/>
GIRL	<input type="checkbox"/>
CLOCK	<input type="checkbox"/>
ANIMAL	<input type="checkbox"/>
LAKE	<input type="checkbox"/>
OFFICE	<input type="checkbox"/>
TOTAL	<input type="text"/>

TRIAL 3	
GIRL	<input type="checkbox"/>
TEMPLE	<input type="checkbox"/>
POTATO	<input type="checkbox"/>
ANIMAL	<input type="checkbox"/>
FOREST	<input type="checkbox"/>
LAKE	<input type="checkbox"/>
OFFICE	<input type="checkbox"/>
CLOCK	<input type="checkbox"/>
BOTTLE	<input type="checkbox"/>
STAR	<input type="checkbox"/>
TOTAL	<input type="text"/>

Indicate total number of words correctly recalled for EACH trial on the ADAS Cognitive Behavior Form.

12. Executive Function (Maze):

- a. number of errors
- b. time at completion or second error
(total seconds)

13. Number Cancellation:

- a. number of targets hit
(Range: 0 - 40)
- b. number of errors
- c. number of times to remind of task

If any item(s) 1-13 are incomplete or not done, please specify reason:

- Subject too cognitively impaired to complete
- Subject was unable to complete for physical reasons
- Subject refused
- Not Done, for reason other than above explain: _____

WHITE- ADCS COPY

YELLOW- INVESTIGATOR'S COPY

PINK- CLINICAL MONITOR'S COPY

ADAS – Delayed Recall
SAMPLE FORM – Page 3 of 4

Center Name	Patient Number P R - <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/>	Patient Initials <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Examiner Initials <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Examination Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Month Day Year
-------------	---	--	---	---

Instructions: Say to the patient, “**NOW I WANT YOU TO TRY TO REMEMBER THE WORDS THAT I SHOWED YOU EARLIER ON PRINTED CARDS. CAN YOU TELL ME ANY OF THOSE WORDS?**”

Allow a maximum of two minutes for recall.

check **EACH** word correctly recalled.

BOTTLE	<input type="checkbox"/>
POTATO	<input type="checkbox"/>
GIRL	<input type="checkbox"/>
TEMPLE	<input type="checkbox"/>
STAR	<input type="checkbox"/>
ANIMAL	<input type="checkbox"/>
FOREST	<input type="checkbox"/>
LAKE	<input type="checkbox"/>
CLOCK	<input type="checkbox"/>
OFFICE	<input type="checkbox"/>

TOTAL

Alzheimer's Disease Cooperative Study
ADAS – Word Recognition
 SAMPLE FORM – Page 4 of 4

Center Name	Patient Number P R - <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/>	Patient Initials <input type="text"/> <input type="text"/>	Examiner Initials <input type="text"/> <input type="text"/>	Examination Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Month Day Year
-------------	---	---	--	---

Present Word List #2.

Check subject's response for each word. Subject should respond "yes" to original words which are bolded. INCORRECT responses are shaded. Three trials of reading and recognition are given.

	Yes	No		Yes	No		Yes	No
COST	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	BATTLE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VISITOR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NATION	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MUCH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ACID	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHIMNEY	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	TUBE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	SPEAK	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SPARROW	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TEAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SOLUTION	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DAMAGES	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	COPY	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NAME	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRAFFIC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ENGINE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	MEAL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SANDWICH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	GRAVITY	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	LINE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SERVICE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	COST	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	BILL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SHELL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	JAR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CHIMNEY	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SOLUTION	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	DISTANCE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ENGINE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
YARD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TRIUMPH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	WEALTH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TUBE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	TEMPER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TUBE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BODY	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SENTENCE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IMAGE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GROUND	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FOX	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	COST	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
STICK	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PASSENGER	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	SANDWICH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ENGINE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	SANDWICH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	DAMAGES	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RICHEs	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	SOLUTION	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	ELEPHANT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAVITY	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	WHISTLE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RICHEs	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SUMMER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CHIMNEY	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	GRAVITY	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
WISDOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	UNION	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FUTURE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAN	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ACID	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	PASSENGER	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MEAL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	MEAL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	STRING	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PASSENGER	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	DAMAGES	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	BANNER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ACID	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	RICHEs	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	BERRY	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*see procedures manual for further clarification

WHITE- ADCS COPY

YELLOW- INVESTIGATOR'S COPY

PINK- CLINICAL MONITOR'S COPY

Källa: Ytterligare delar till testet finns på:

http://www.dementia-assessment.com.au/cognitive/ADAS_Packet.pdf

Bilaga 5

BLESSED DEMENTIA- SCALE

Patient Name: _____

Rater Name: _____

Date: _____

Instruction

One point for each correct answer unless otherwise indicated.

Score

CHANGES IN PERFORMANCE OF EVERYDAY ACTIVITIES

- A Inability to perform household tasks _____
- A Inability to cope with small sums of money _____
- A Inability to remember shortlist of items; for example, in shopping list _____
- A Inability to find way about indoors _____
- A Inability to find way about familiar streets _____
- A Inability to interpret surroundings; for example, to recognize whether in hospital or at home; to discriminate between patients, doctors, nurse, relatives, other hospital staff, etc. _____
- A Inability to recall recent events; for example, recent outings, visits of relatives or friends to hospital, etc. _____
- * Tendency to dwell in the past _____

CHANGES IN HABITS

- D Eating _____
 - (0) = cleanly, with proper utensils
 - (1) = messily, with spoon only
 - (2) = simple solids (for example, biscuits)
 - (3) = has to be fed
- D Dressing _____
 - (0) = unaided
 - (1) = occasionally misplaced buttons, etc.
 - (2) = wrong sequence, commonly forgetting itmes
 - (3) = unable to dress
- D Sphincter control _____
 - (0) = complete control
 - (1) = occasional wet bed
 - (2) = frequent wet bed
 - (3) = doubly incontinent

CHANGES IN PERSONALITY, INTERESTS, DRIVE

- B Increased rigidity _____
- B Increased egocentricity _____
- B Impairment of regard of feeling for others _____
- B Coarsening of affect _____
- B Impairment of emotional control _____
(for example, increased petulance and irritability)
- B Hilarity in inappropriate situations _____
- C Diminished emotional responsiveness _____
- * Sexual misdemeanour (arising *de novo* in old age) _____
- C Hobbies relenquised _____
- C Diminished initiative or growing apathy _____
- * Purposeless hyperactivity _____

References

Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. “The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects.

[Br J Psychiatry. 1968;114:797-811.](#)

Stern Y, Hesdorffer D, Sano M, Mayeux R. “Measurement and prediction of functional capacity in Alzheimer’s disease.

[Neurology. 1990;40:8-14.](#)


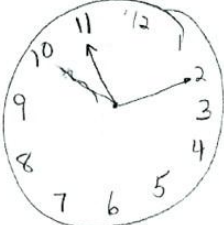

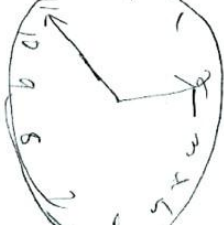
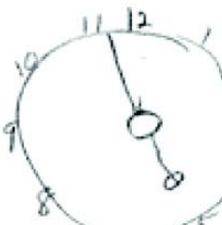
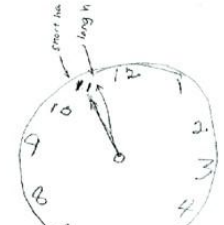
Zillmer EA, Fowler PC, Gutnick, HN, Becker E. “Comparison of two cognitive bedside screening instruments in nursing home residents: a factor analytic study.”

[Journal of Gerontology. 1990;45:69-74.](#)

Källa:

http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/blessed_dementia.pdf

Bilaga 6

Rater	Clocks Rated Similarly			Clocks Rated Dissimilarly		
	Consensus Diagnosis	Abnormal	Rating	Consensus Diagnosis	Abnormal	Rating
1	(A)	N	1	(B)	Y	6
2		N	1		Y	2
3		N	1		N	0
4		N	0		N	1
5	Comparison	N	0	Comparison	Y	5
1	(C)	N	1	(D)	Y	8
2		N	0		Y	2
3		N	0		Y	6
4		N	0		N	2
5	Mild Cognitive Impairment	N	0	Mild Cognitive Impairment	N	0
1	(E)	Y	9	(F)	Y	9
2		Y	8		Y	4
3		Y	7		Y	8
4		Y	6		Y	3
5	Alzheimer's Disease	Y	8	Alzheimer's Disease	Y	4