

Hur identifierar vi Alzheimers sjukdom tidigt?

Michael Schöll, PhD

Wallenberg Centre for Molecular and Translational Medicine
University of Gothenburg, Sweden

Department of Neuropsychiatry, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden

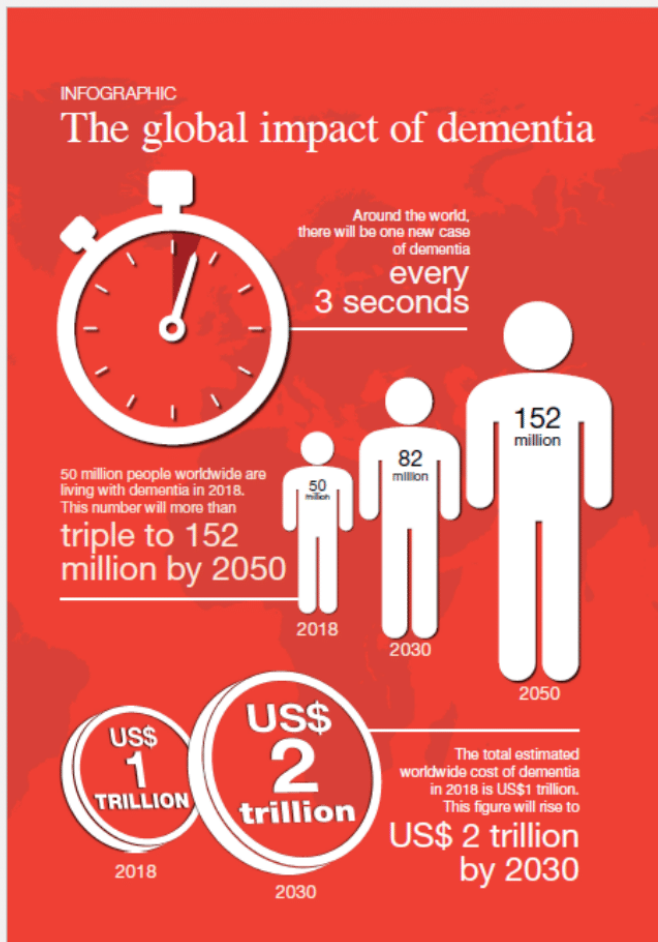
Dementia Research Centre
University College London, UK

The Young Academy of Sweden





Förekomst av demens



- 50 miljoner patienter i världen
- var tredje sekund uppkommer ett nytt fall av demens i världen
- 2050 beräknas 152 miljoner patienter i världen leva med demens

I. World Alzheimer Report, The state of the art of dementia research: New frontiers

Förekomst av demens i Sverige



- 160 000 – 200 000 fall i Sverige
- 8% av alla personer över 65 år
- 20% av alla personer över 80 år
- Nästan 50% av alla som är över 90 år
- **Minst 10.000 yngre med demens (35-65 år)**



Normalt åldrande eller demens?

Normalt åldrande eller demens?

Bevaras livet ut

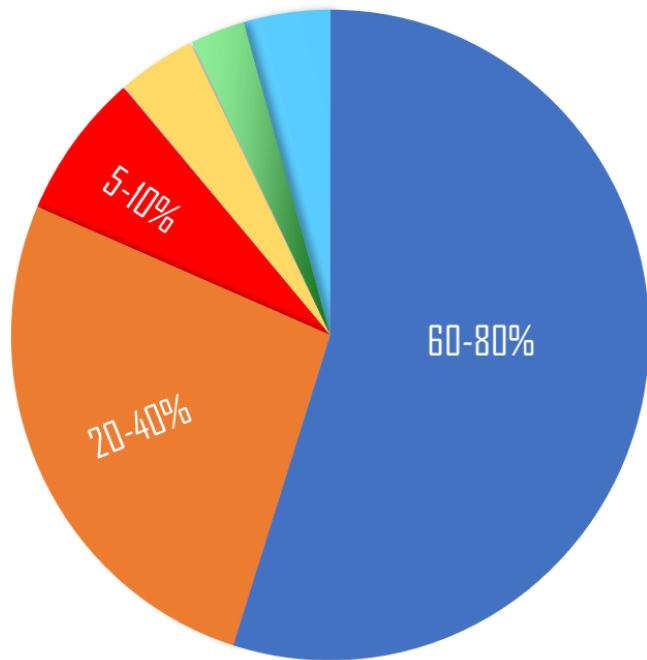
- Språklig förmåga
- Semantiskt minne – skolkunskaper
- Procedurminne – t ex att cykla, spela piano

Försämring som startar relativt tidigt vid demens

- Intellektuell snabbhet – processhastighet
- Arbetsminne – t ex huvudräkning
- Episodiskt närminne – vad har hänt senaste tiden

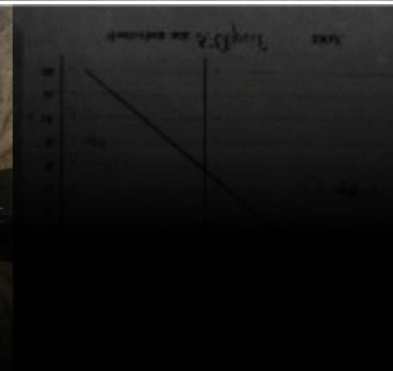
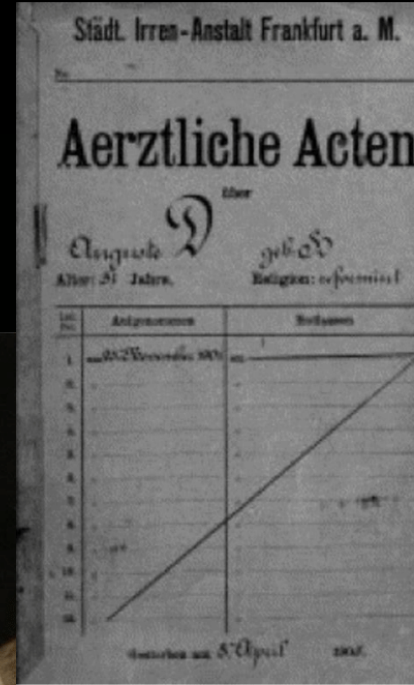
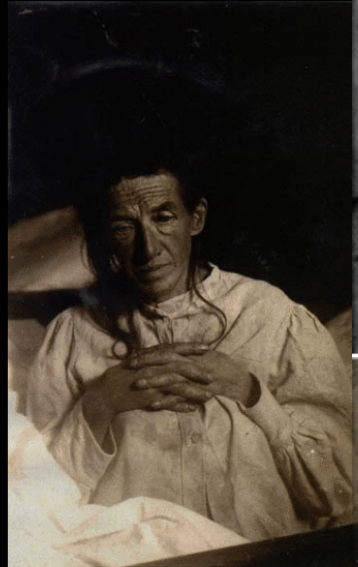
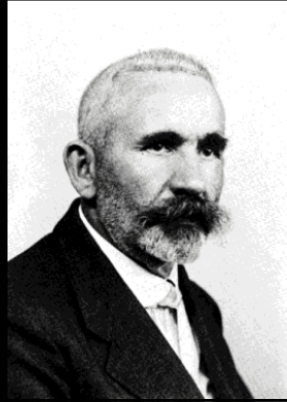
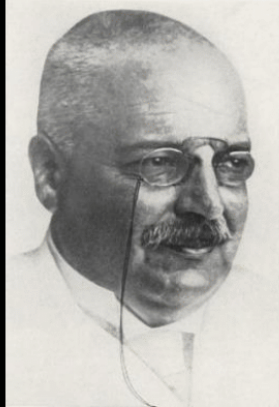


Demens är ett paraplybegrepp



- Alzheimers sjukdom (AS)
- Blanddemens (AS + VaD)
- Vaskulär demens (VaD)
- Pannlobsdemens
- Parkinsondemens
- Lewy body demens

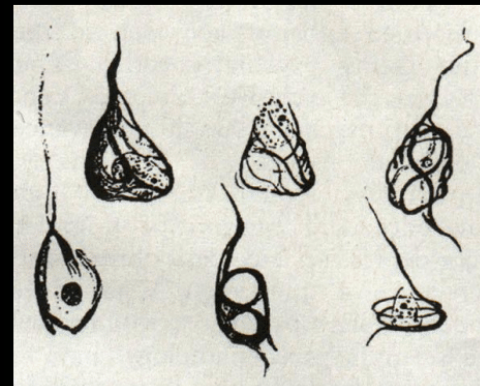
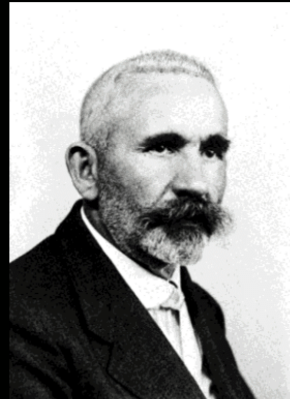
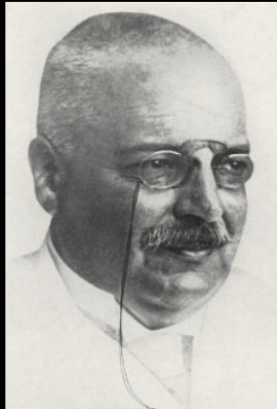
Alzheimers sjukdom



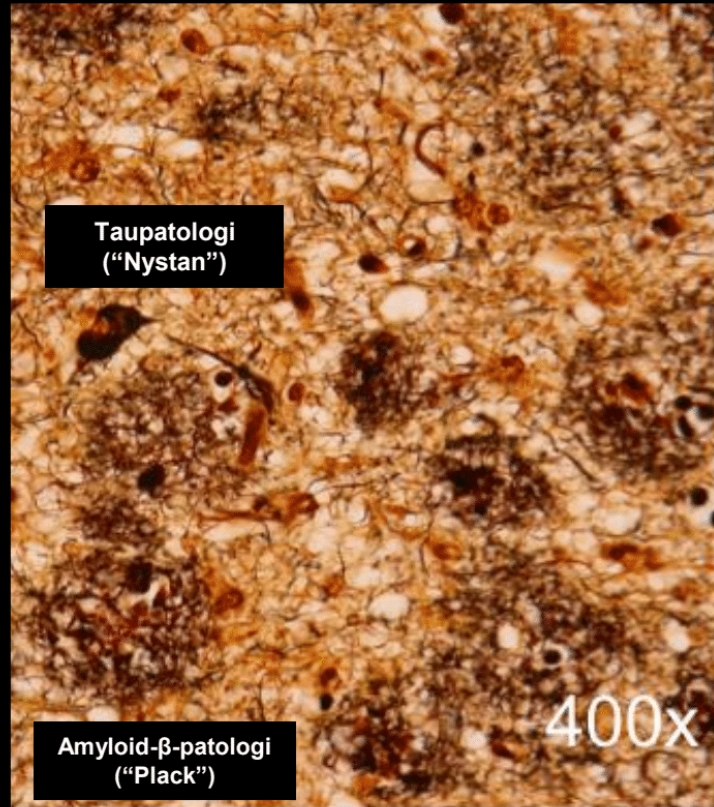
Alzheimers sjukdom

- Främsta orsaken till demens
- Världens vanligaste neurodegenerativa sjukdom
- ~120 000 fall i Sverige
- Mestadels sporadisk (genetisk riskfaktor: *ApoEε4*), > 65 y
- Autosomal-dominant ("familjär") Alzheimer (*PSEN1, 2, APP mutationer*)
1% av fallen, mycket tidig debut

Vad orsakar Alzheimers sjukdom?

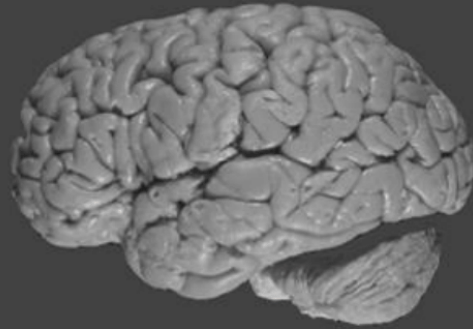


Vad orsakar Alzheimers sjukdom?

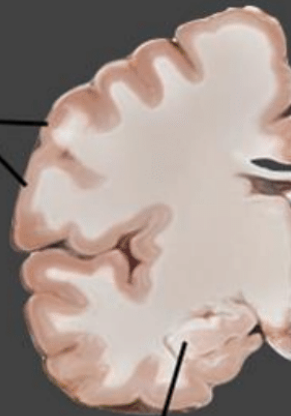


Atrofi vid Alzheimers sjukdom

Frisk hjärna

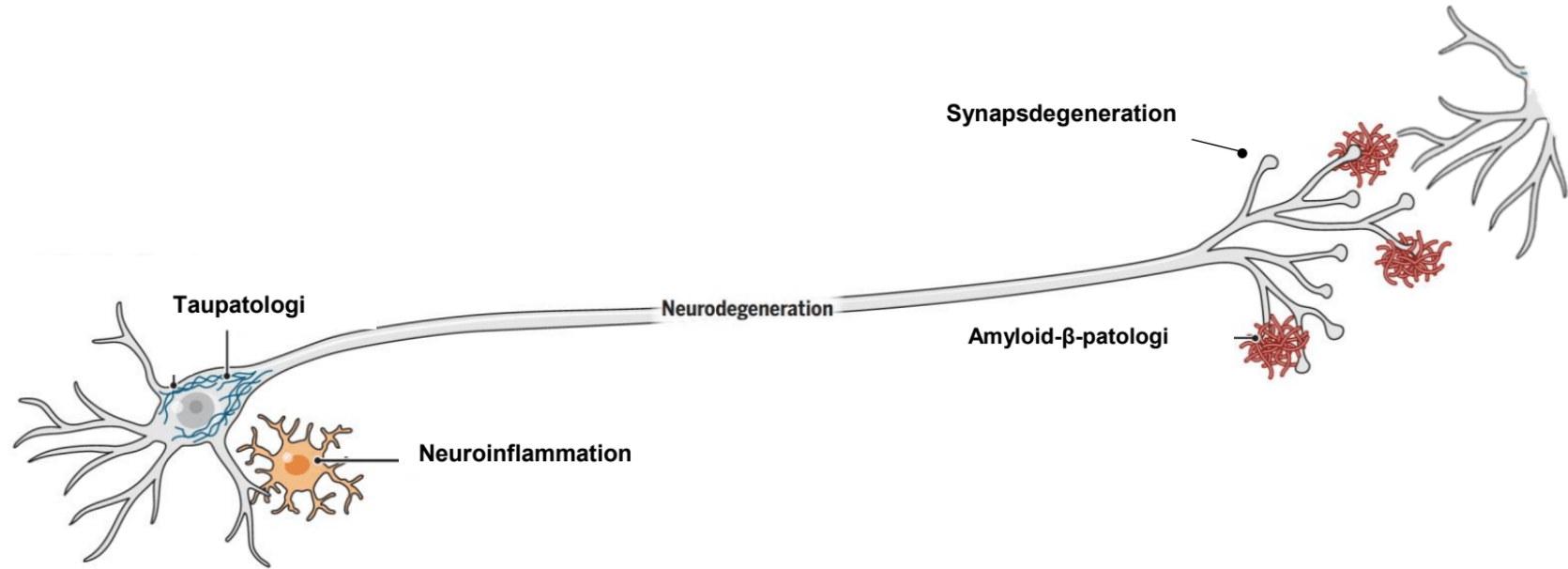


Cerebral
Cortex



Hippocampus

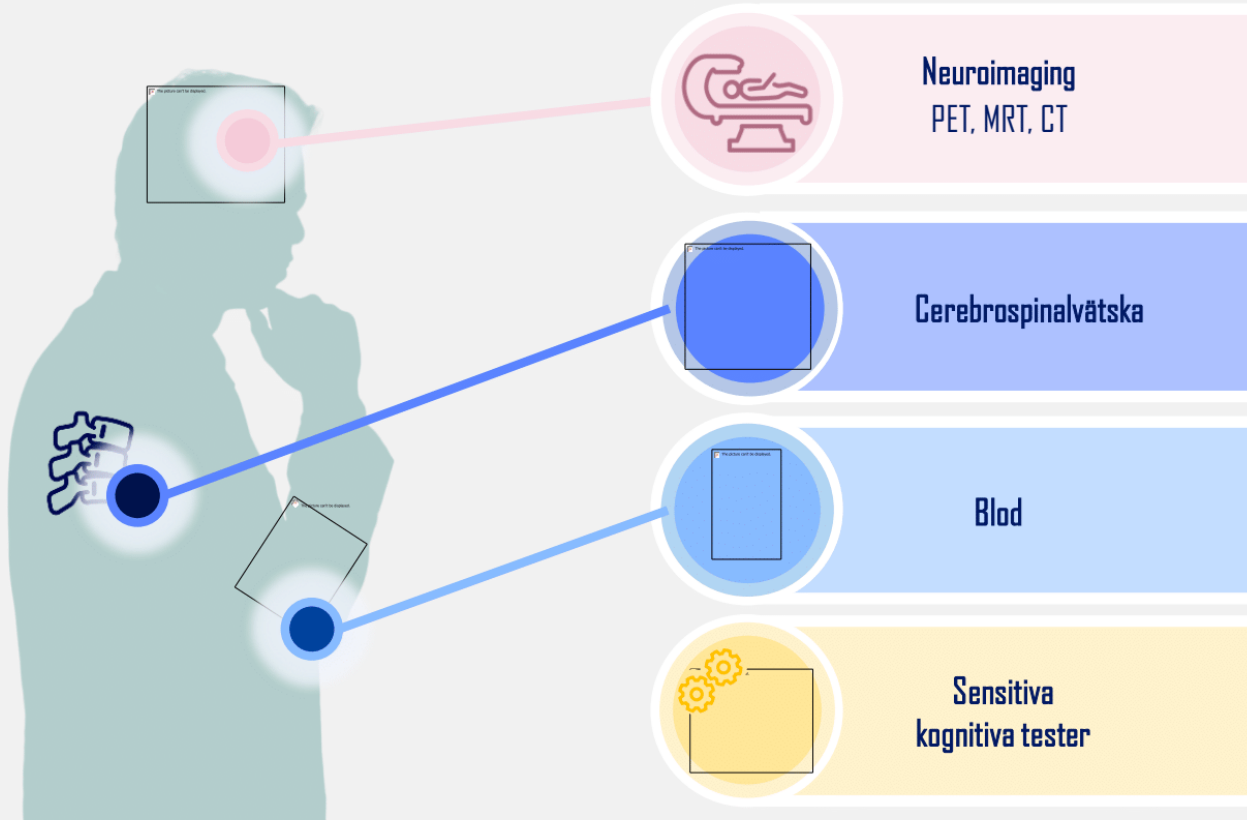
Alzheimers sjukdom (AS) patologi



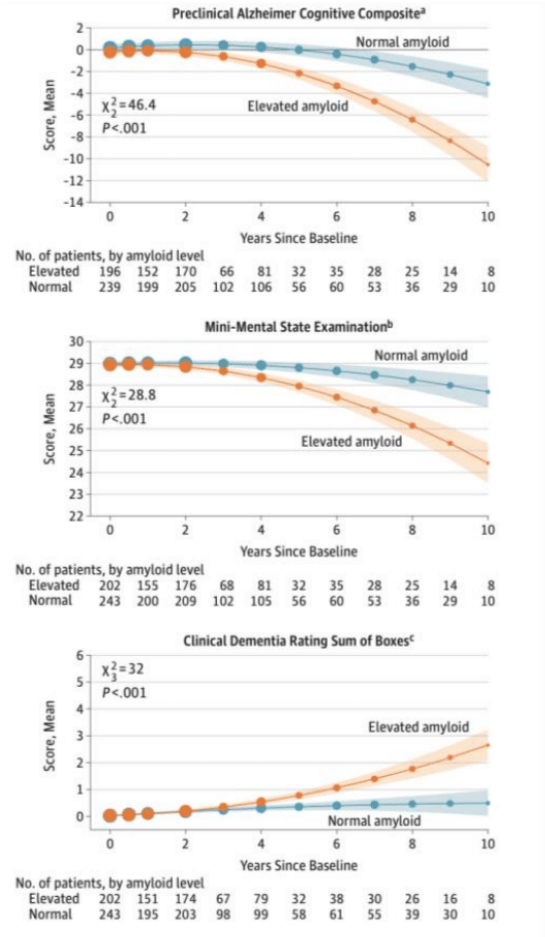
→ Kognitiv försämring

→ Klinisk demens

Biomarkörer för Alzheimers sjukdom

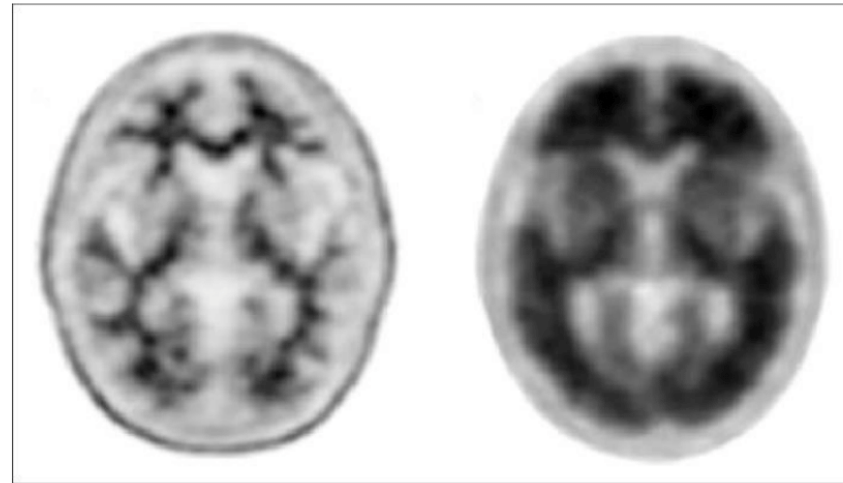


Tidig amyloidpatologi predisponerar för kognitiv försämring



ADNI

Cognitively unimpaired
(CU) or subjective
cognitive impairment
(SCI) ($n=445$)



Amyloid-negativ

Amyloid-positiv

Nya läkemedel mot amyloid på väg till Sverige

Lecanemab (LEQEMBI®)

Market authorization inom EU
sedan 15 april 2025

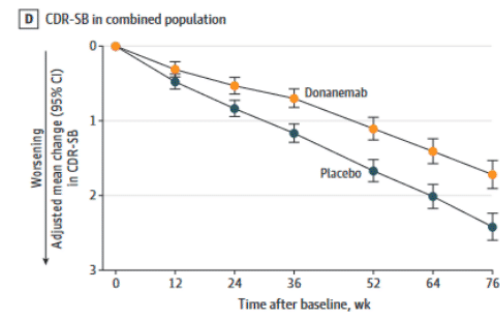
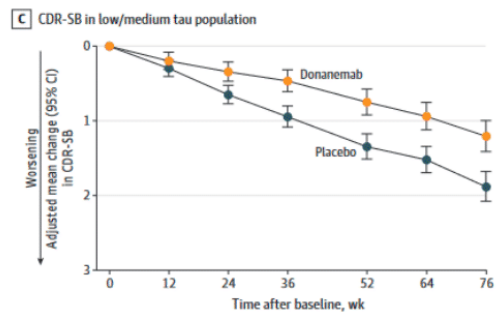
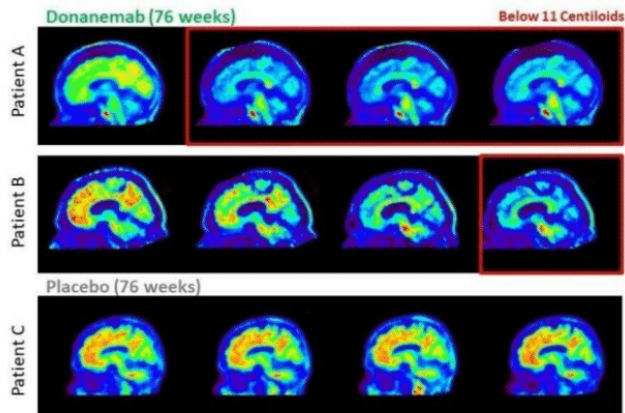
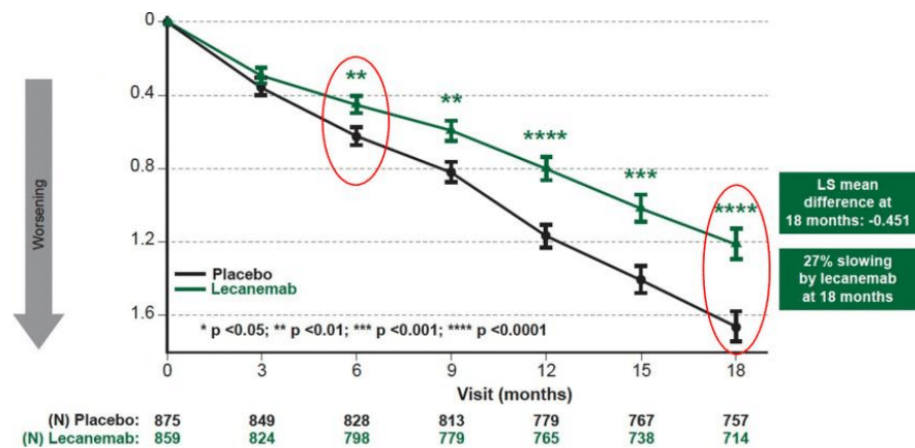
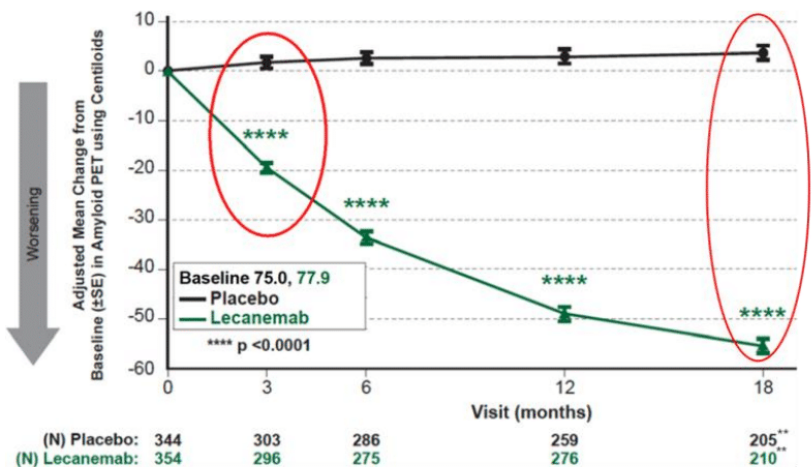


Donanemab (KISUNLA®)

Market authorization inom EU
sedan 25 september 2025



Kliniska effekter av Lecembi och Kisunla

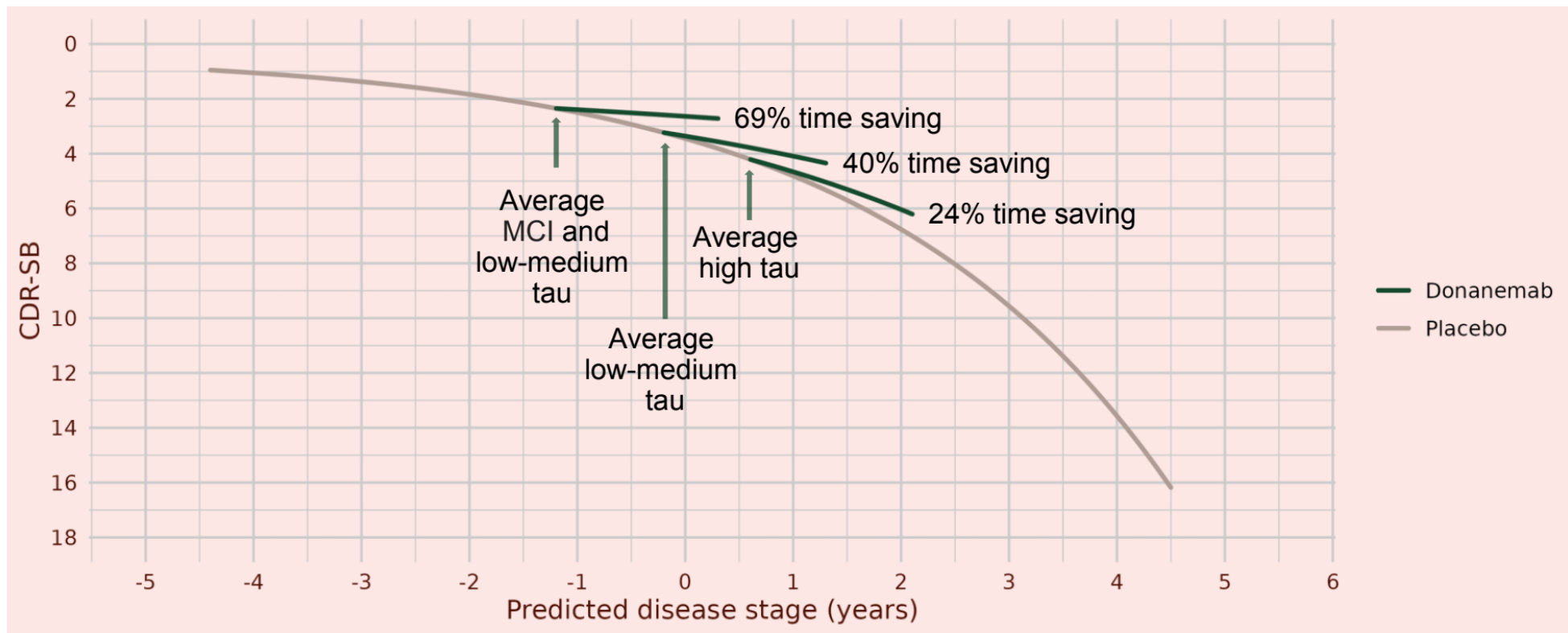


CDR-SB: 29% vs 36% långsammare försämring jämfört med placebo i hela Gruppen vs låg tau

TRAILBLAZER-ALZ 2

Low-medium and high tau

Latent-time disease progression model

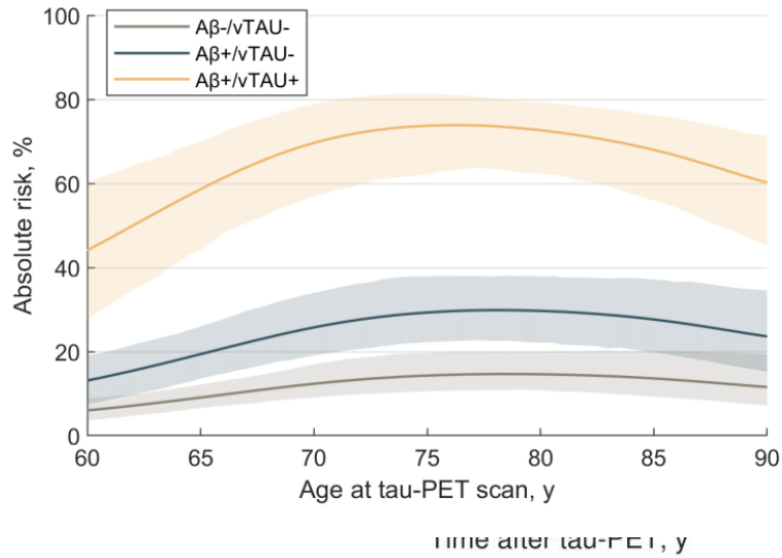


Latent-time disease progression model using 5-parameter logistic function for describing placebo trajectory and donanemab treatment effect modeled as proportional time slowing allowed to vary with participant's predicted disease stage at baseline, model includes random subject-level time shifts

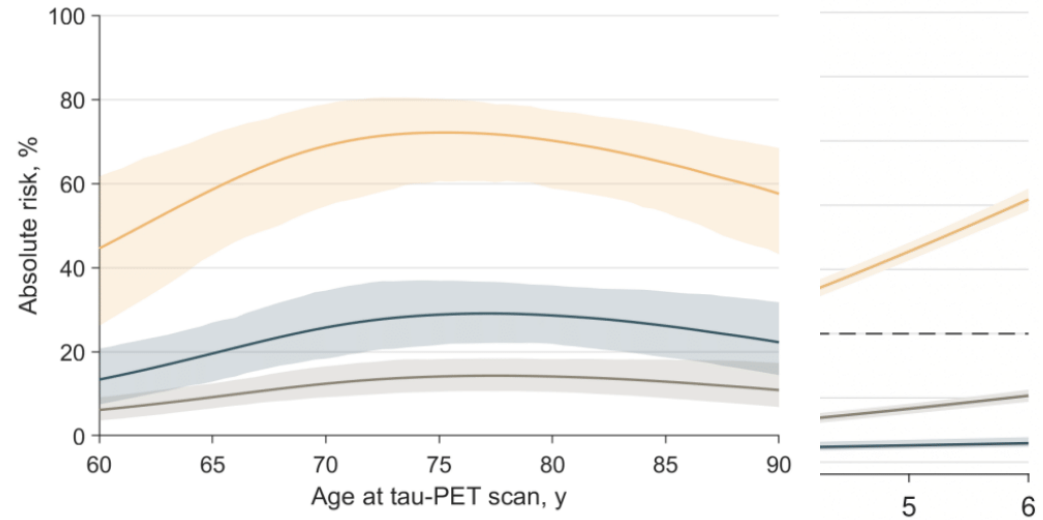
Progressionsrisk vid tau-positivitet

- Tau-PET-positivitet är utbredd bland de prekliniska stadierna av Alzheimers sjukdom, vilket återspeglar ett patologiskt tillstånd associerat med en hög risk för kliniskt relevanta utfall.
- För en 70-årig patient med Tau+ är den absoluta risken för progression till kognitiv nedsättning 70 % efter 10 år (jämfört med 25% endast för A β +).

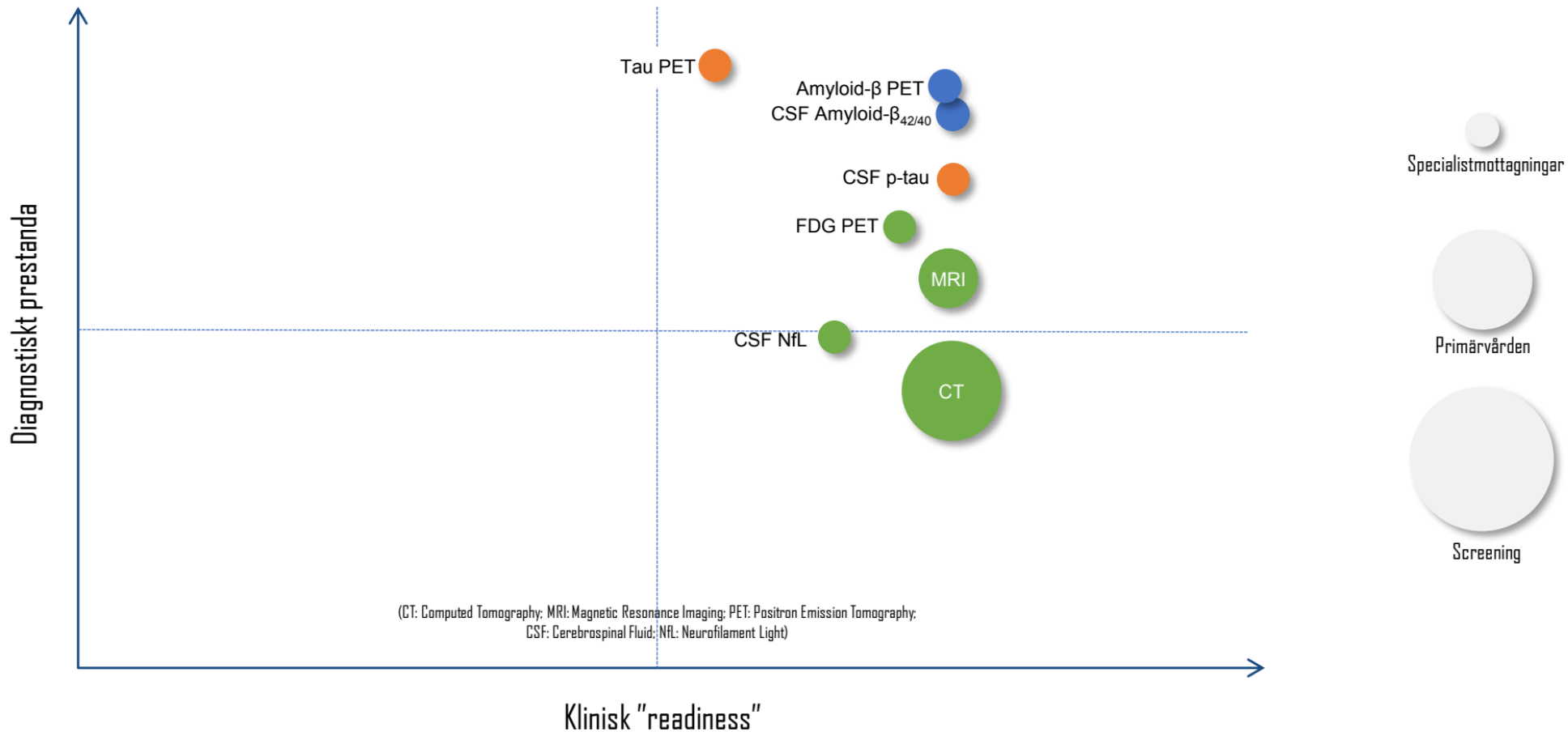
A 10-year absolute risk of progression to MCI or dementia in CU women



B 10-year absolute risk of progression to MCI or dementia in CU men



Klinisk användning och tillgänglighet av AS-biomarkörer

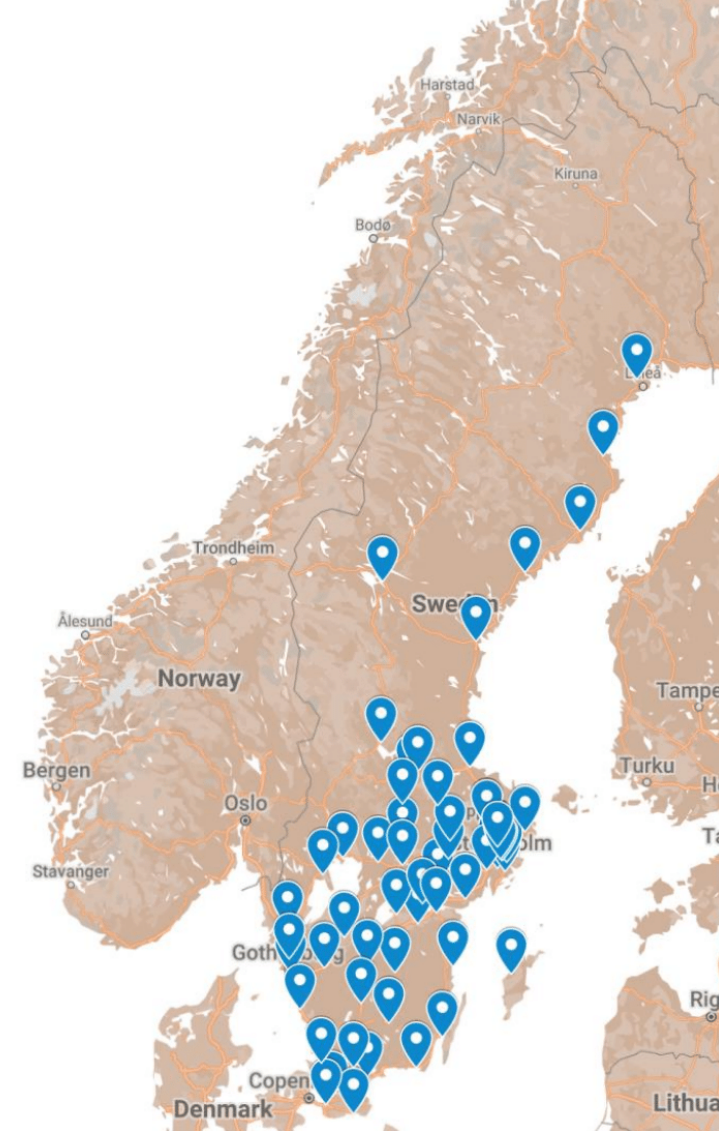


Specialistmottagningar i Sverige

58 specialist-/minnesmottagningar

Med tillgång till sjukdomsspecifika biomarkörundersökningar

- Ryggvätskeprov (standard)
- MRT (relativt god tillgänglighet)
- PET (mycket begränsad tillgänglighet)
- Begränsad tillgänglighet och begränsade resurser leder till långa väntetider



Nya diagnostiska verktyg som kan stödja primärvården

Blodbaserade biomarkörer



- Nya, högkänsliga metoder kan mäta proteiner i blod som är specifika för AS redan i ett tidigt skede
- Metoderna är billiga, skalbara och blodprov kan enkelt tas och hanteras inom primärvården

Automatiserade analysplattformar faciliterar klinisk implementering



Fujirebio Lumipulse



Roche Cobas



Beckman Coulter DxI9000



Alamar Nulisa



Dlink

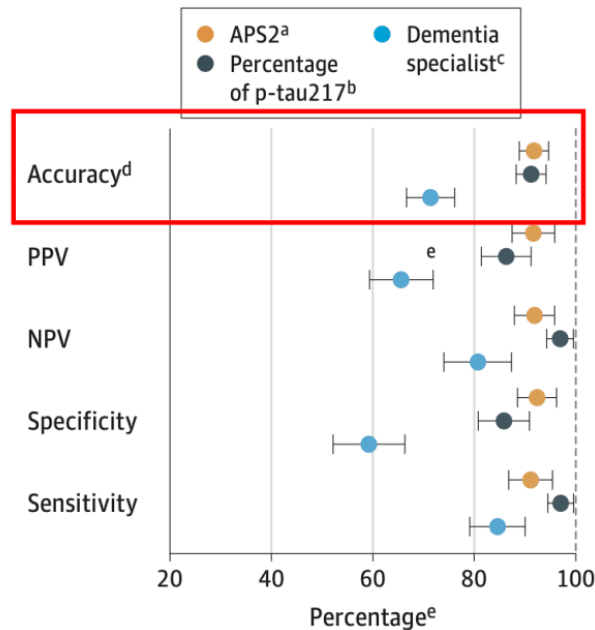
Blodbaserade AS-biomarkörer (p-tau217) i klinisk rutin

Table 2 | Minimum acceptable performance of blood biomarker tests for triaging or confirmation of amyloid pathology

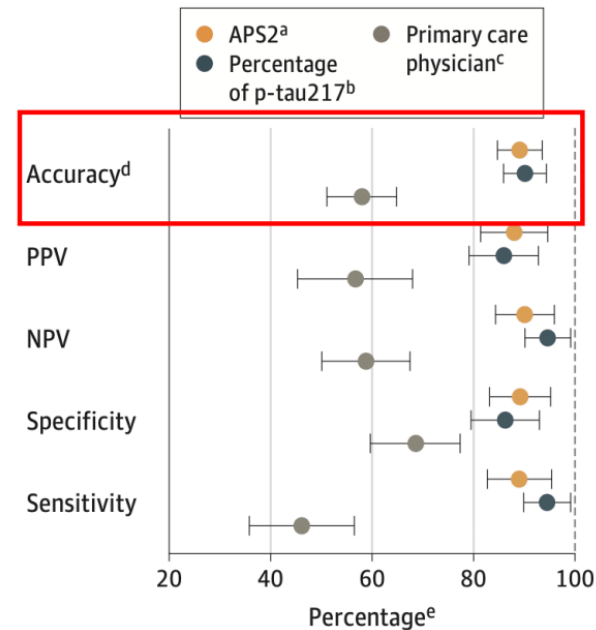
| Test | Minimum acceptable performance | Predictive value according to prevalence of amyloid pathology | |
|--------------------------------|------------------------------------|---|--------------------|
| | | Prevalence of amyloid pathology ^a | Predictive values |
| Confirmatory test | 90% sensitivity 90% specificity | 80% | PPV 97% NPV 69% |
| | | 50% | PPV 90% NPV 90% |
| | | 20% | PPV 69% NPV 97% |
| High-specificity triaging test | 90% sensitivity 85% specificity | 80% | PPV 96% NPV 68% |
| | | 50% | PPV 86% NPV 89% |
| | | 20% | PPV 60% NPV 97% |
| Low-specificity triaging test | 90% sensitivity 75% specificity | 80% | PPV 94% NPV 65% |
| | | 50% | PPV 78% NPV 88% |
| | | 20% | PPV 47% NPV 97% |

Performance of blood-based p-tau271 vs clinical assessment for detecting AD pathology

A Secondary care (prospective analyses)



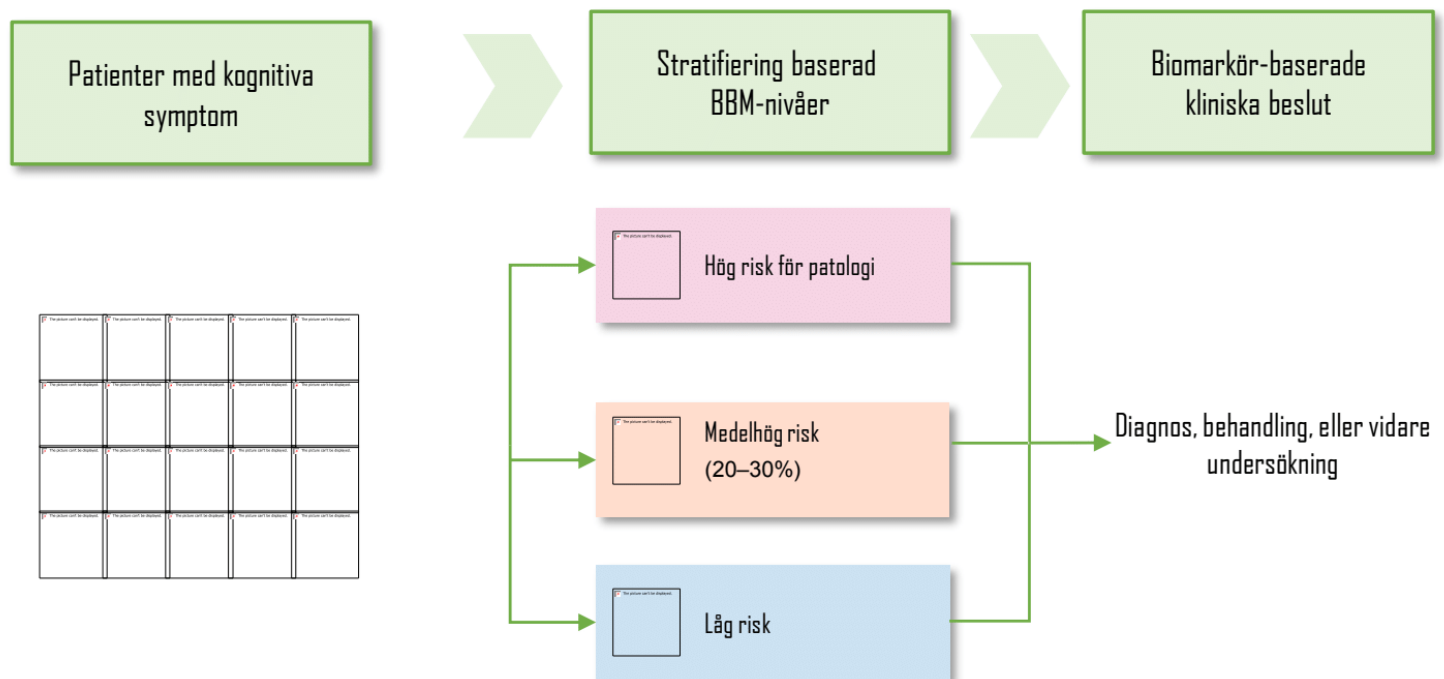
B Primary care (prospective analyses)



¹Schindler *et al.*, *Nat Rev Neurol*, 2024; ²Palmqvist *et al.*, *JAMA* 2024

Kan kombinationen av digitala och blodmarkörer förbättra diagnostiken (i primärvården)?

Blodbaserade AS-biomarkörer i klinisk rutin

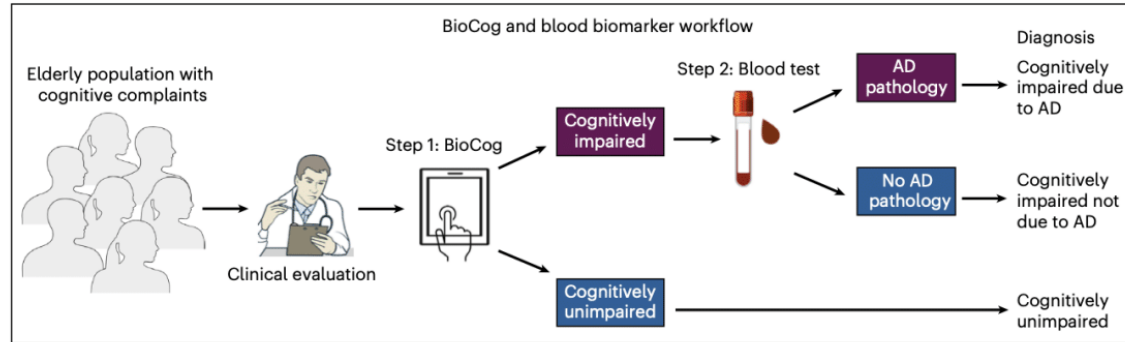


Kan kombinationen av digitala och blodmarkörer förbättra diagnostiken (i primärvården)?

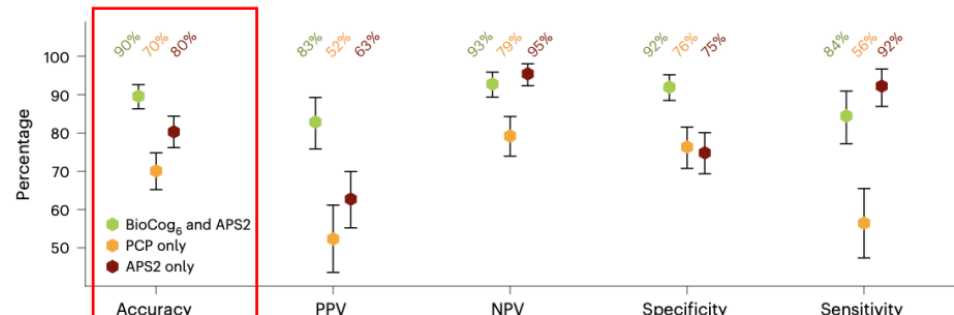
Proposed BioFinder primary care two-step workflow

using BioCog™ (15 min digitalized test battery)

a



b



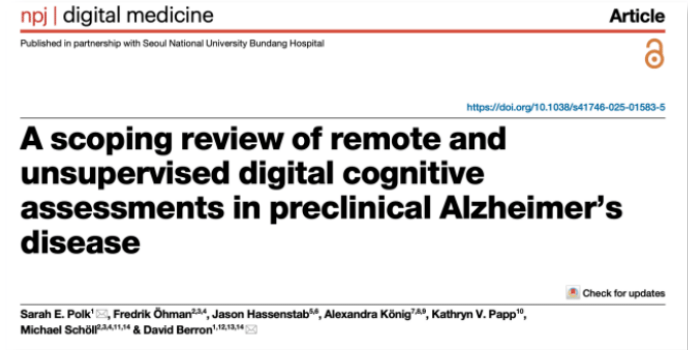
Kognitiv testning på distans för preklinisk Alzheimers sjukdom

Traditionella neuropsykologiska tester

- görs "supervised" (övervakat) på kliniken
- utförs endast i sällsynta fall
- utvecklade för att upptäcka uppenbar kognitiv funktionsnedsättning

Distansadministrerade kognitiva tester möjliggör

- frekvent testning av kognitiv utveckling
- ökad sensitivitet och specificitet
- öövervakad testning i en trygg miljö



Initiativ för att informera användningen av digitala biomarkörer



REMOTE-AD

Remote Digital Assessment and Monitoring for Early Alzheimer's Disease



Federal Ministry of Education and Research



JPND research



HARVARD MEDICAL SCHOOL



UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR



Amsterdam UMC



GÖTEBORGS UNIVERSITET



UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN : UMG



UNIVERSITY OF CAMBRIDGE



neotiv



Nya diagnostiska verktyg som kan stödja tidig diagnostik

Blodbaserade biomarkörer



- Nya, högkänsliga metoder kan mäta proteiner i blod som är specifika för AS redan i ett tidigt skede
- Metoderna är billiga, skalerbara och blodprov kan enkelt tas och hanteras inom primärvården

Kognitiv testning i hemmet



- Nya, sensitiva kognitiva tester som kan göras på mobilen/paddan eller på datorn i hemmet (trygg mijö)
- Högfrekvent testning kan ge mer relevant information om kognitiv förmåga än enstaka neuropsykologiska utredningar i kliniken



Sweden

Validation of a realistic screening approach for

r's

- 740 000 invånare mellan 50-80 år
- Ett starkt digitaliserat samhälle i alla åldrar
- Mångfaldig befolkning
- Närhälsan största vårdgivare i Sverige

Mål med REAL AD-studien

Biomarkörvalidering



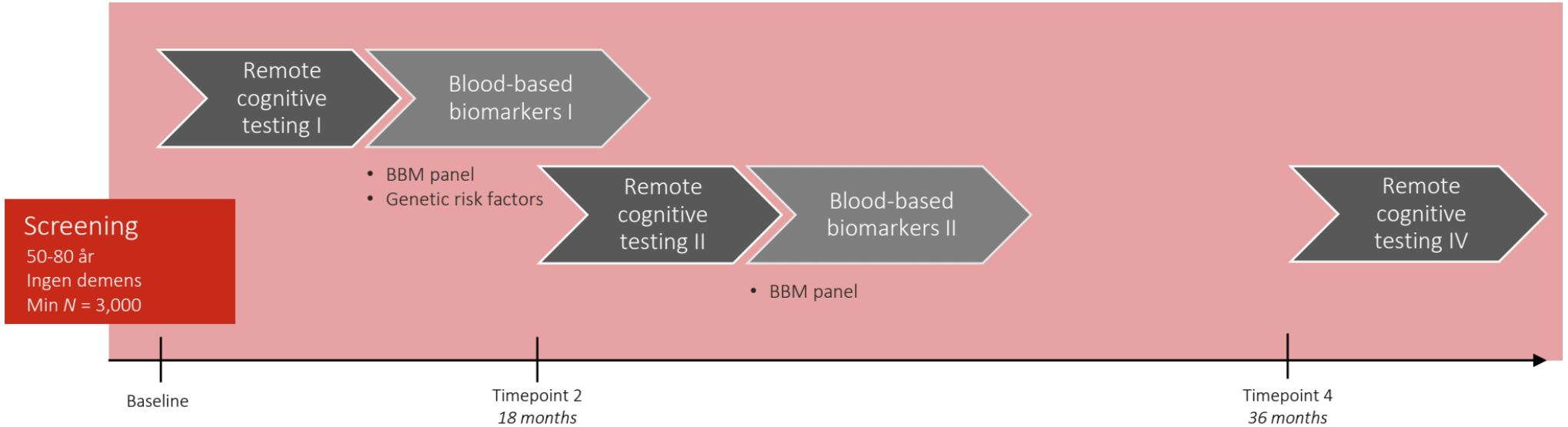
- Nya blodbaserade och digitala biomarkörer i en populationsmiljö som simulerar screening
- Validering mot etablerade referensmetoder

Real-life implementation readiness

- Demokratisering, tillgänglighet och skalbarhet
- Enkelhet
- Automatisering
- Utnyttja befintlig vårdinfrastruktur och system

Att engagera deltagarnas

- Nya sätt att nå ut och kommunicera
- Tillgängligt stöd
- Transparent och frekvent uppsökande verksamhet



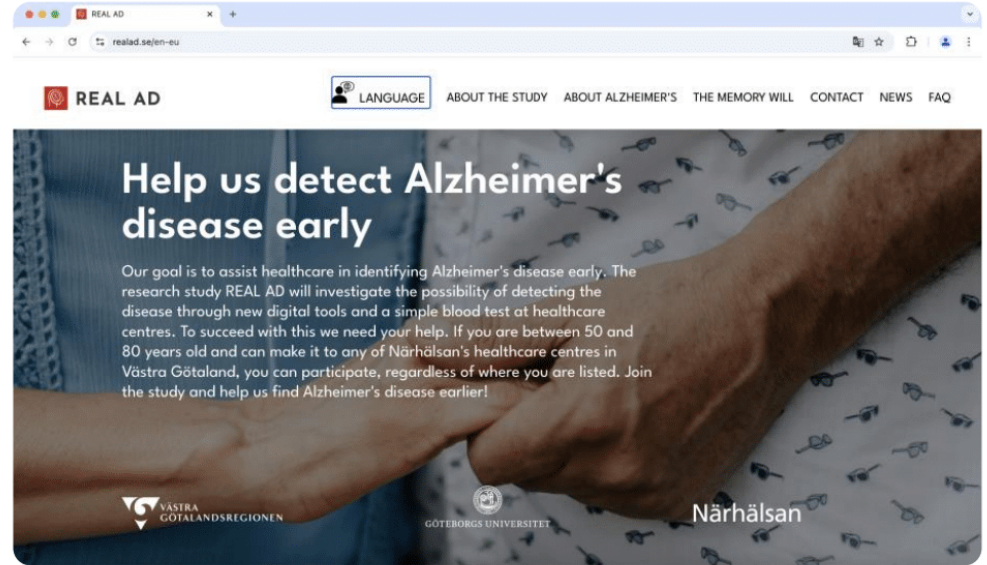
PR-kampanj



Information i Närhälsan



Central webbsida



Inskrivning och Steg 1



REAL AD

- Activities
- Calendar
- Chat
- More
- Graph
- My profile

Logged in as Test_

Log out

Today's activities
(Tuesday, October 29th)

- 2024-10-29 12:40 - Consent request
Förfrågan om deltagande i forskningsstudien REA
✓ CONSENT EXISTS - 2024-10-29 12:40
- 2024-10-29 12:40 - eForm
Welcome to the REAL AD research study
✓ 2024-10-29 12:41
- 2024-10-29 12:42 - eForm
Step 1: Questionnaire

See the [Calendar](#) to view past and fut.
Version 3.233400.12682

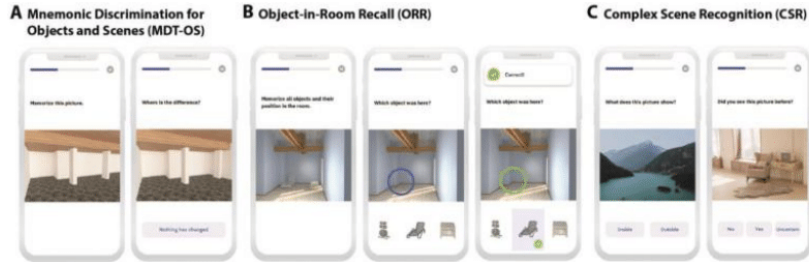
TABLE 1 Optional in-depth questionnaires.

| Questionnaire | Domain |
|--|---------------------------------|
| Swedish Infrastructure for Medical Population-Based Life-Course and Environmental Research (SIMPLER) | Diet |
| Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire (PSQI) | Sleep |
| Lubben Social Network Scale (LSNS) | Social Network |
| Depression Anxiety Stress Scale (DASS-42) | Depression, anxiety, stress |
| Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) | Alcohol use |
| Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT) | Drug use |
| Big Five Inventory (BFI) | Personality |
| International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) | Physical activity |
| Sahlgrenska Academy Self-Reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI-Q) | Subjective cognitive complaints |

- Screener
- Samtyckesformulär
- Frågeformulär (sociodemographic information)
- Quick Dementia Rating System¹

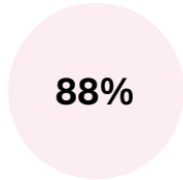
¹Galvin JE. Alzheimers Dement 2015

Steg 2 | Kognitiv testning



Remote and unsupervised digital memory composite (RDMC)

3 tester x 3 tillfällen (plus recall) i 3 månader

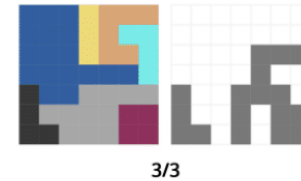


¹Berron *et al.*, npj Digital Medicine 2024
²Berron *et al.*, Front Digit Health 2022

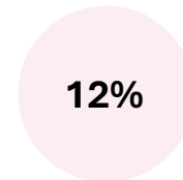


Hjälp (vanliga frågor) (accounts+RealADex14@h2cd.co.uk)

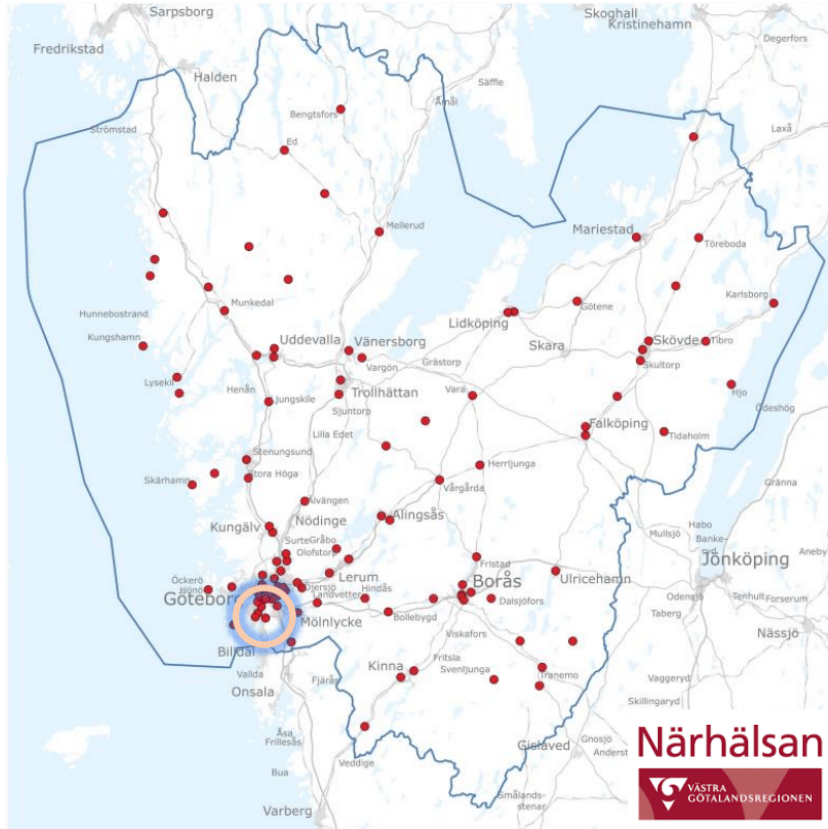
Block 1/15 Poäng: 000



6 testtillfällen i 3 månader



¹Hampshire *et al.*, NEJM 2024



Infrastruktur

- 111 provtagningsställen (105 Närhälsan vårdcentraler)
- Rutintransport till neurokemin i Mölndal

Provhantering

- Utbildning av ca 1200 anställda genom labbrådet
 - T ex centrifugering på plats etc
- Centraliserad distribution av provtagningsmaterial
- Eget faktureringsystem

Vilka är våra deltagare?

N= 7,384

N= 6,128

N= 4,795

N ≈ 3,600

N= 3,095

N ≈ 2,000

Ålder:

64.2 (7.7)

Kön (kvinnor):

69%

ApoE E4+:

35%

Familjehistoria av demens :

61%

Högre utbildning:

64%

Deltagare födda i Sverige :

92%

Föräldrar födda i Sverige :

82%

QDRS Category:

Kognitivt frisk

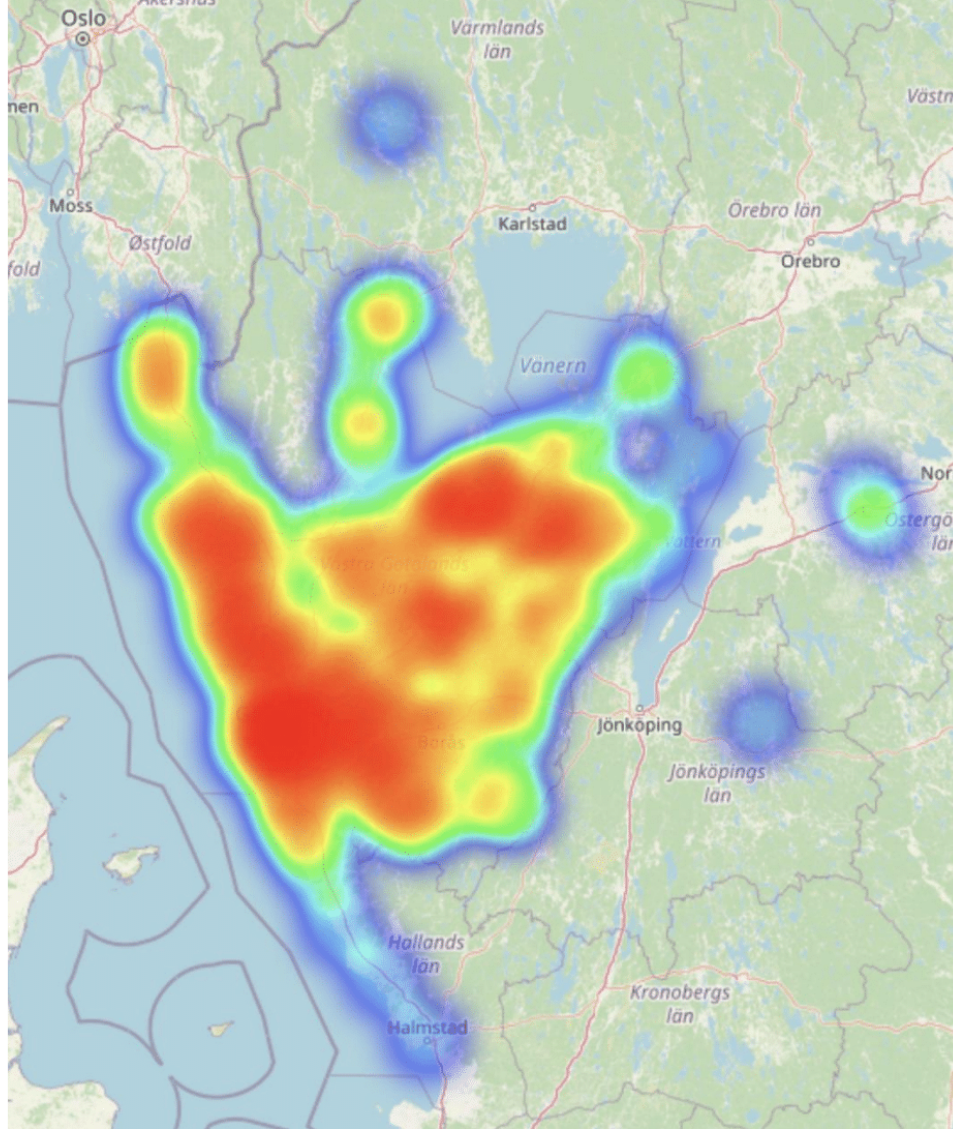
86%

Mild kognitiv svikt

13%

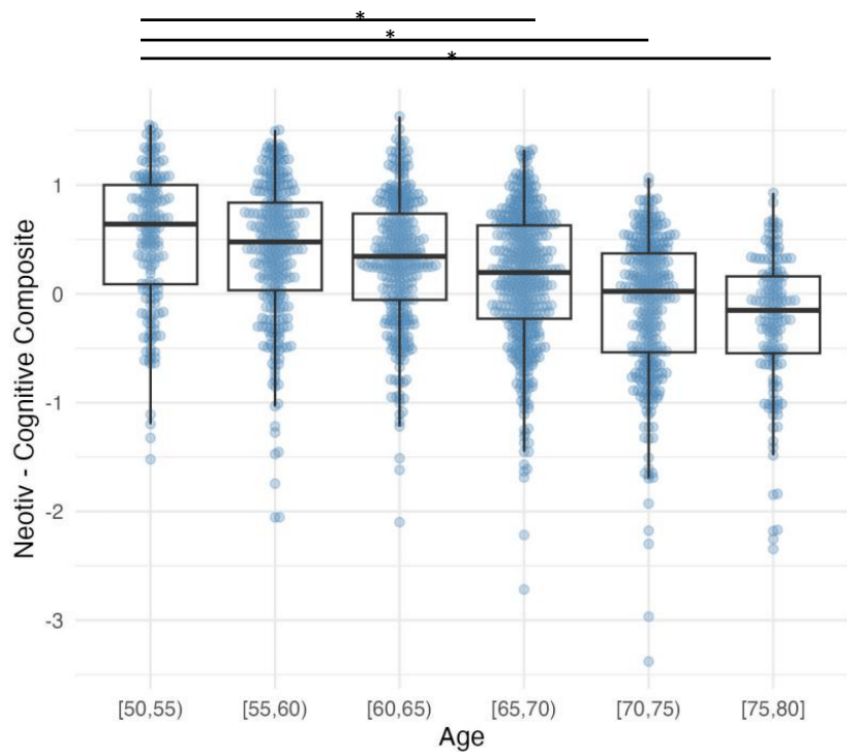
Mild demens

1%

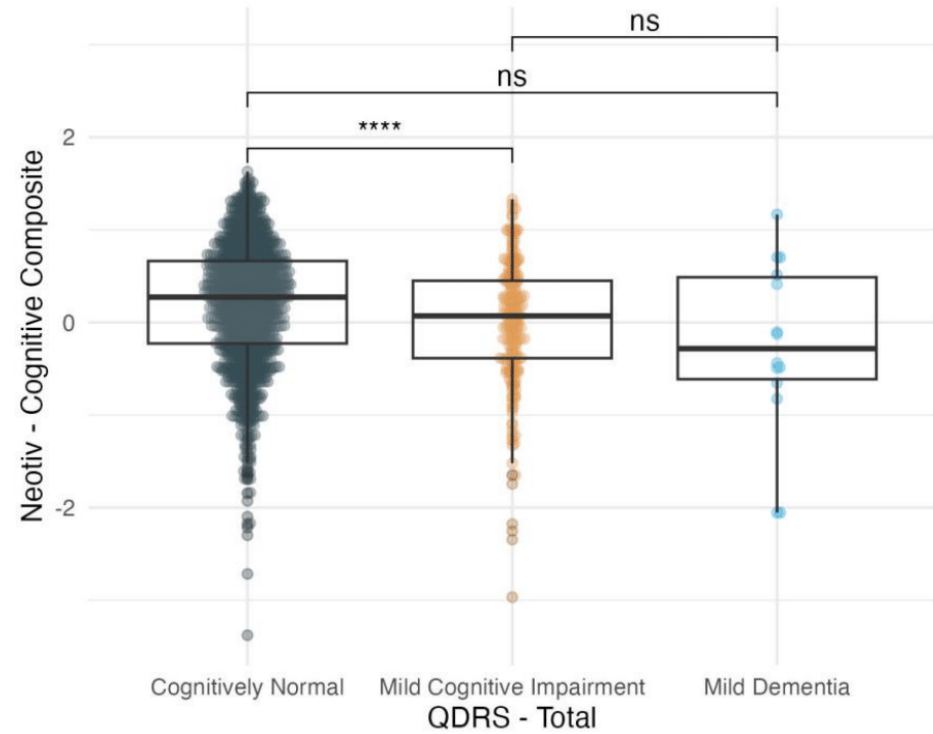


Kognitionsmått i REAL AD

vs age



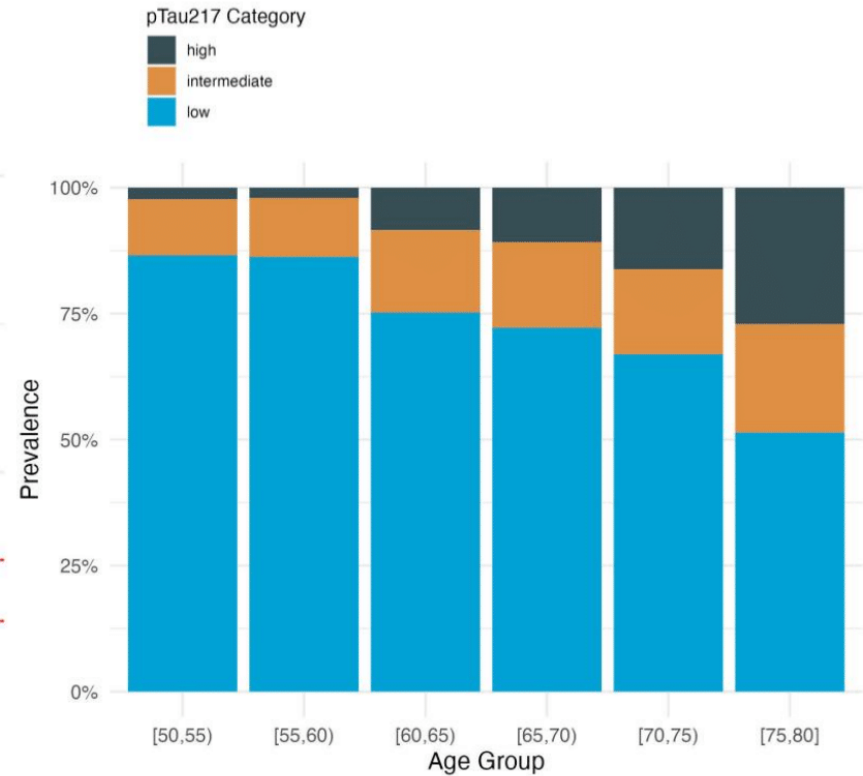
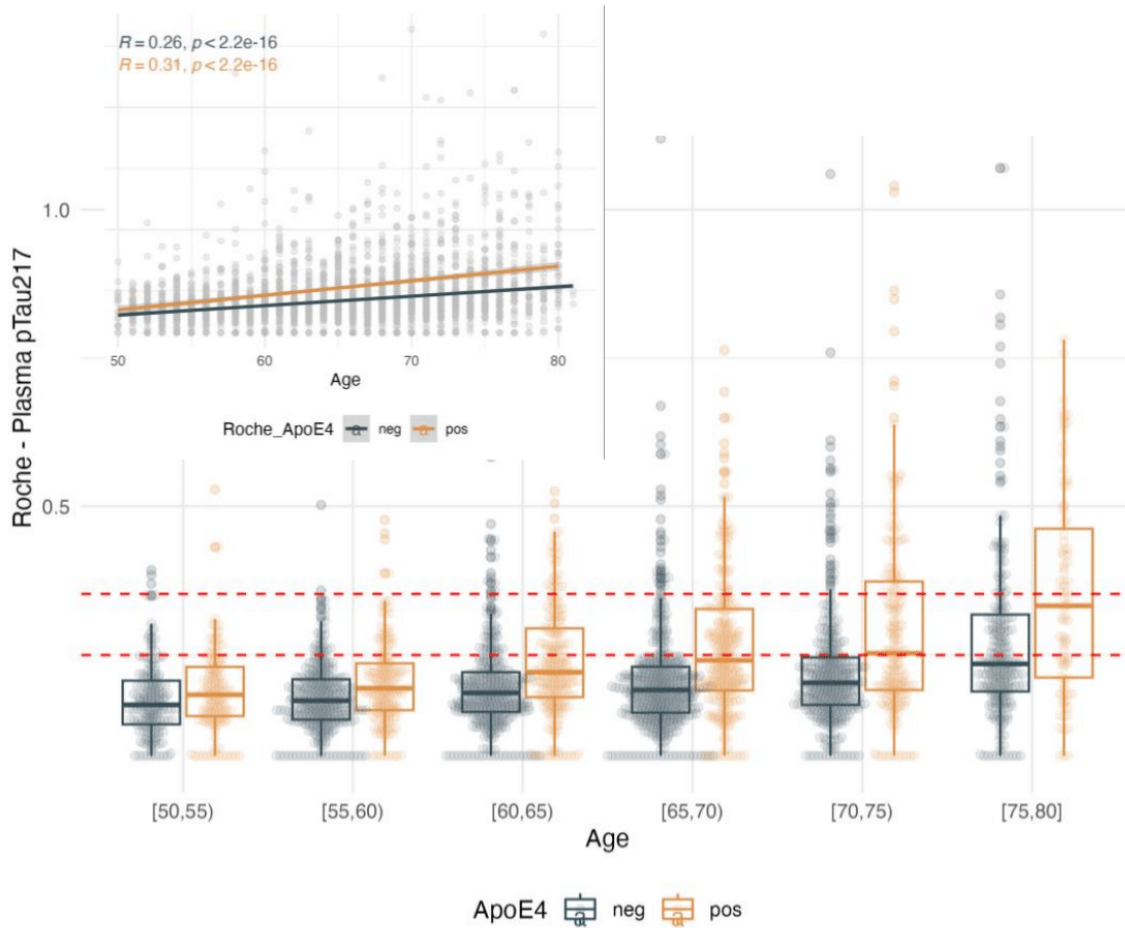
vs self-reported cognition



Preliminary dataset with neotivComposite (triple) and available ptau217 available: n = 1770

QDRS: Quick Dementia Rating System, Galvin **A&D: DADM 2015**; CU: QDRS normal; CI: QDRS MCI and mild dementia; * < 0.05

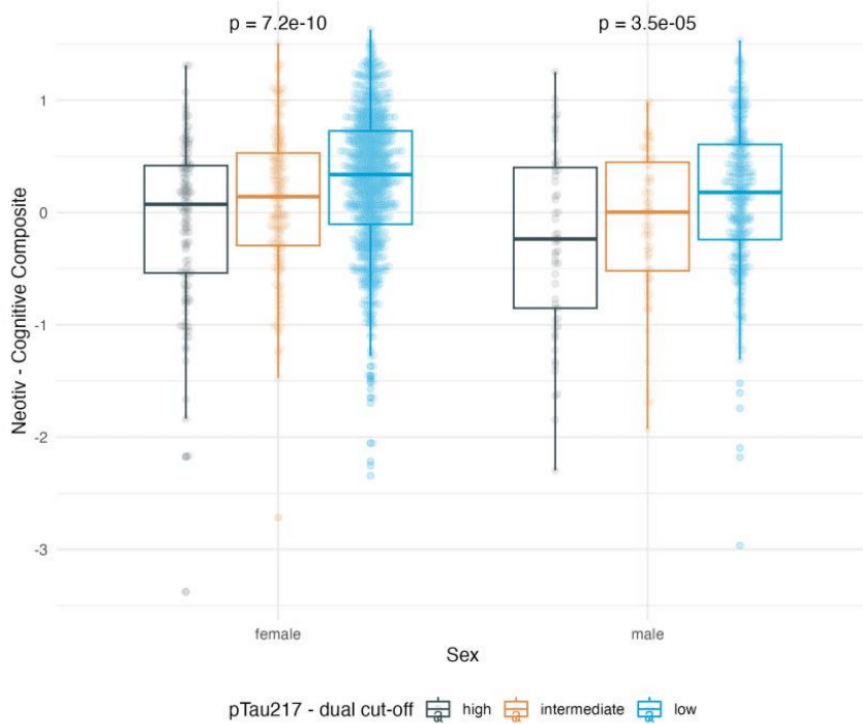
Ptau217 i blod i REAL AD



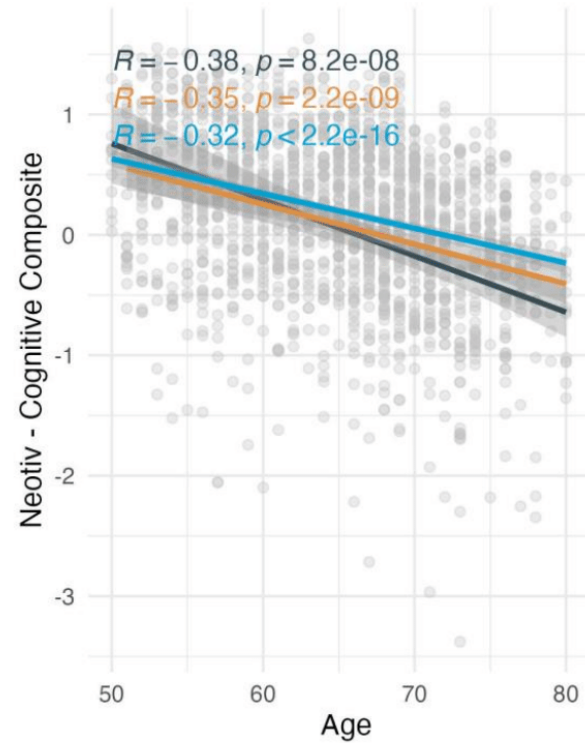
Preliminary dataset with neotivComposite and ptau217 available: n = 1770; Prototype Elecsys® pTau 217; Cut-Off from Internal Validation Study (90% sens/90%spec for Ab PET+)

Kognition och blodmarkörer

Neotiv vs ptau217

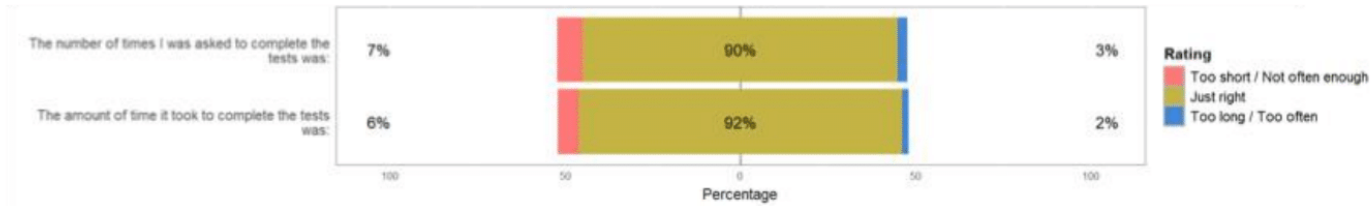
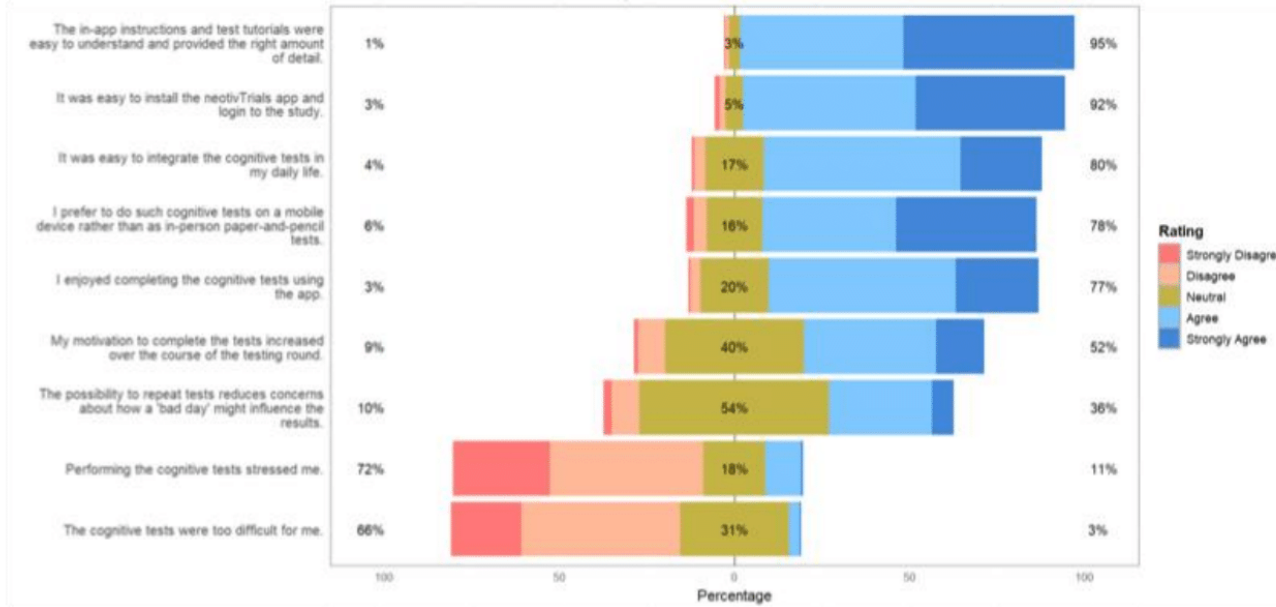


Subtil kognitiv försämring i ptau217 subgrupper

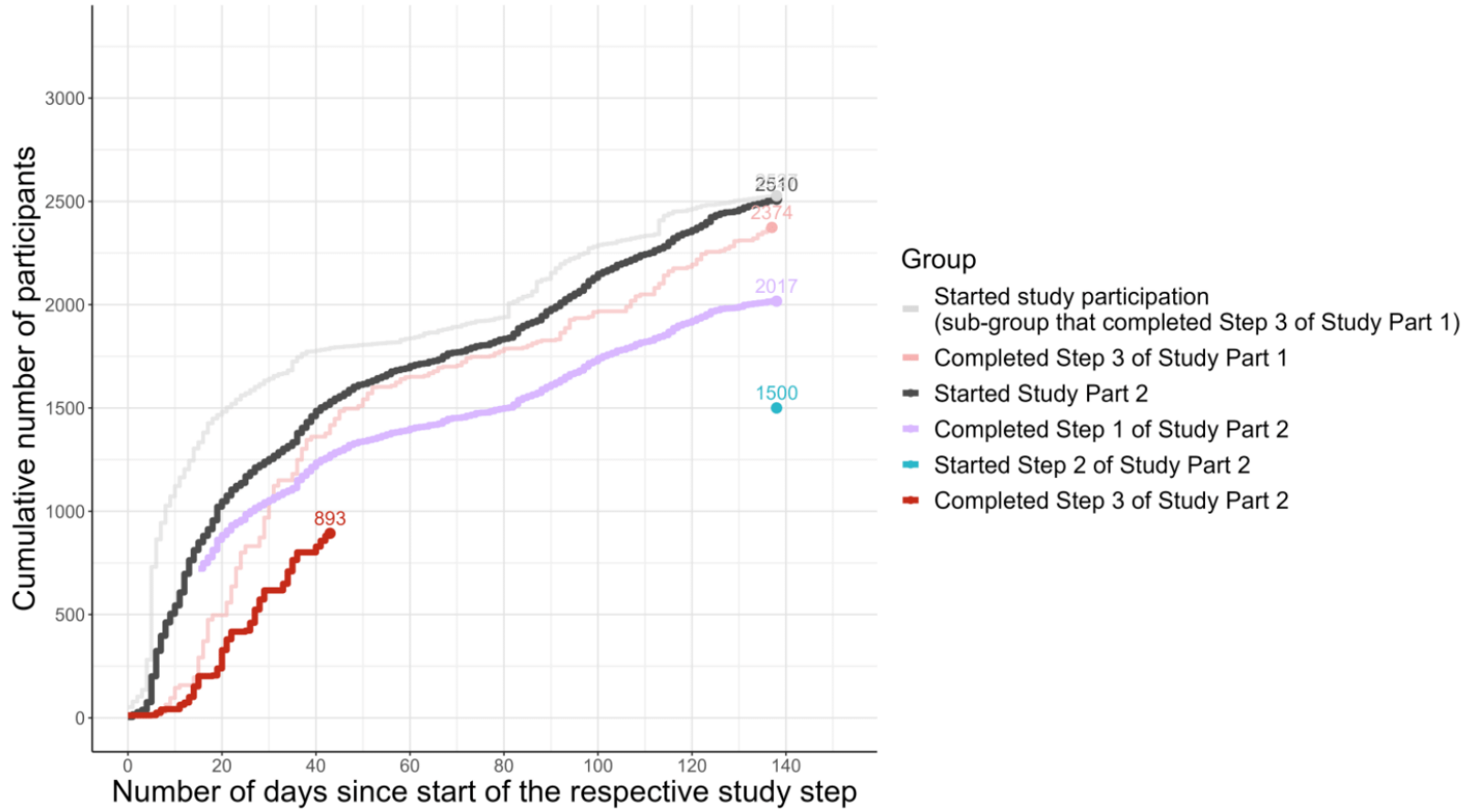


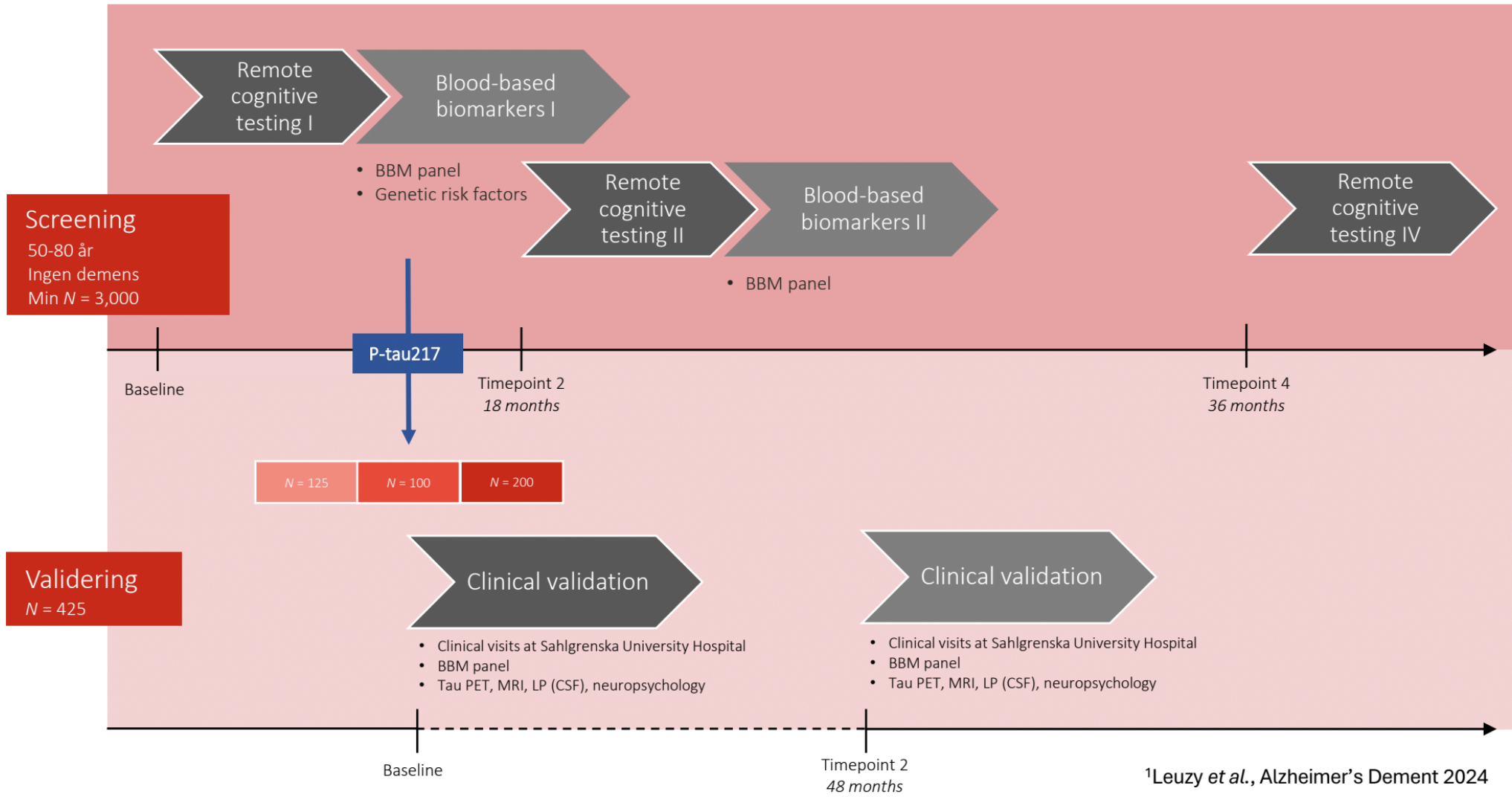
QDRS: Quick Dementia Rating System, Galvin **A&D: DADM 2015**; CU: QDRS normal; CI: QDRS MCI and mild dementia; * <0.05

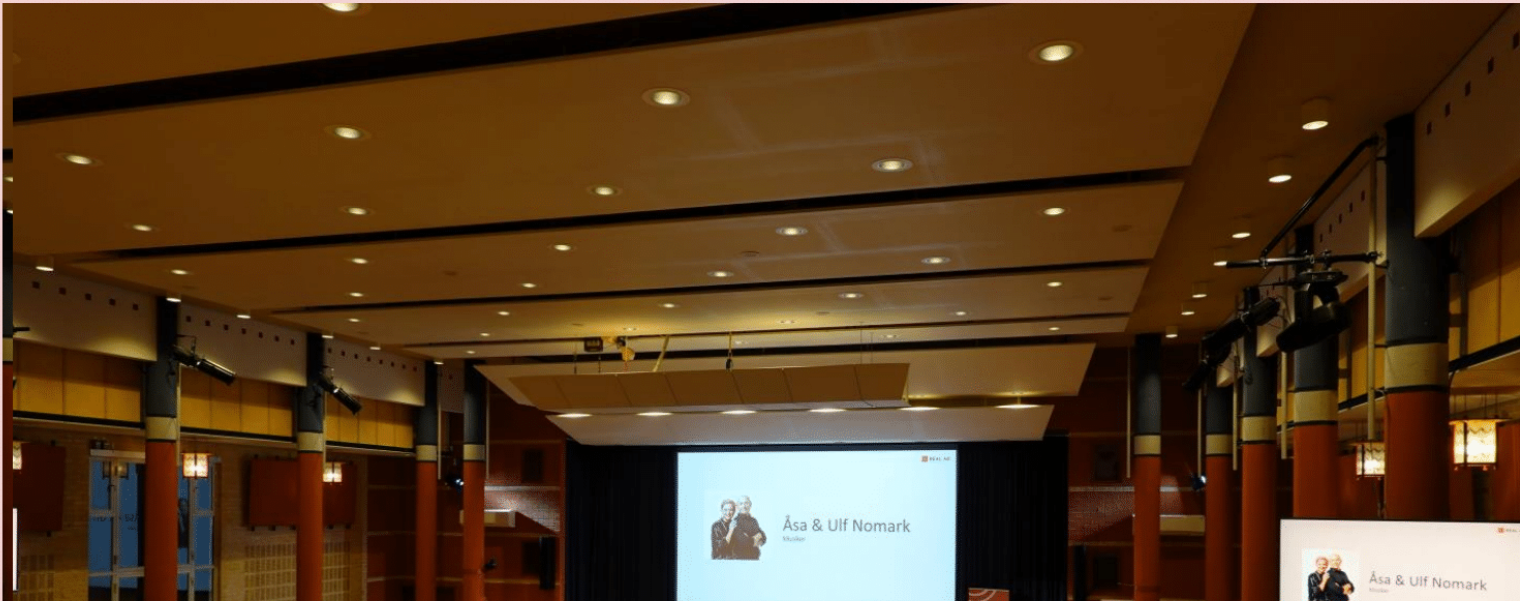
User experience med neotiv



Hur går det för uppföljningen?









Future-Proofing the Alzheimer's Disease Healthcare Journey

**Emerging Best Practices
Across Europe**

Tack!

Project leads



Michael Schöll



Kaj Blennow
(alumnus)



Henrik Zetterberg



Silke Kern

Healthcare management



Ann Ekberg
Jansson



Jörgen Thorn



Sven Kylén

Team



Framtidens AS-diagnostik?

