



Rapid Review

## APOE 4 - Screening nach Demenz

erstellt von Dr. <sup>in</sup>Kaminski-Hartenthaler

<http://www.ebminfo.at/apoe4>

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Kaminski-Hartenthaler A., APOE 4 – Screening nach Demenz. EbM Ärztinformationszentrum; Februar 2018. Available from: <http://www.ebminfo.at/apoe4>

## Anfrage / PIKO-Frage

Gibt es Evidenz dafür, dass APOE4 (Apo-Lipoprotein E4)-Screening zu einer Reduktion des Neuauftretens von oder der Morbidität und Sterblichkeit an Demenz führt?

## Ergebnisse

### Studien

Es konnte keine systematische Übersichtsarbeit, Meta-Analyse oder randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Wirksamkeitsnachweis eines ApoE4-Screenings auf Demenz identifiziert werden. Eine systematische Übersichtsarbeit zu Screening nach Demenz vom Alzheimer Typ mit unterschiedlichen Methoden kommt zum Schluss, dass aufgrund der eingeschränkten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der potentielle Schaden durch Fehldiagnosen größer ist als der zu erwartende gesundheitliche Nutzen.

### Stärke der Evidenz



0 von 3 = **Insuffizient**

Tabelle 1: Anzahl der insgesamt identifizierten Abstracts nach Datenbank

Datenbank	Anzahl identifizierter Abstracts
PubMed	111
Cochrane Library	16
Embase	3
PsychInfo	2
CINAHL	15
Gesamt	147

Tabelle 2: Internetsuche auf facheinschlägigen Websites (Evidenzbasiertes Screening-Programme und klinische Prävention)

Institution	Website
US Preventive Services Task Force	<a href="http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm">www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm</a>
UK Screening Committe	<a href="http://www.screening.nhs.uk">www.screening.nhs.uk</a>
Screening Subcommittee of the Australian Population Health Development Principal Committee	<a href="http://www.health.gov.au">www.health.gov.au</a>
National Screening Unit New Zealand	<a href="http://www.nsu.govt.nz">www.nsu.govt.nz</a>
Canadian Task Force on Preventive Health Care	<a href="http://www.canadiantaskforce.ca">www.canadiantaskforce.ca</a>



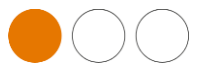
**Hoch**

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



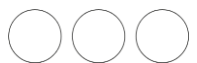
**Moderat**

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



**Niedrig**

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



**Insuffizient**

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

# Hintergrund

Ausgangspunkt war die an uns gerichtete Frage der Wirksamkeit eines ApoE4-Screenings. Dabei, genauer spricht man von (Apolipoprotein E) ApoE-Genotypisierung, handelt es sich um ein gendiagnostisches Testverfahren auf Vorliegen des ApoE4-Allels. Personen mit diesem Allel-Muster können, müssen jedoch nicht an Alzheimer-Demenz (AD) erkranken (Prädispositions- oder Risikofaktor).

Das Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung und das Erkrankungsalter sind stark vom hetero- bzw. homozygoten Vorliegen der E4-Allele abhängig. Etwa 1% der Normalbevölkerung, jedoch 19% von Familienangehörigen von AD-PatientInnen weisen die homozygote Allelform von APOE4 auf. Bei homozygoten Trägern von ApoE4 steigt die Wahrscheinlichkeit, an Alzheimer-Demenz zu erkranken von 20% auf 50% und das durchschnittliche Alter für den Beginn der Erkrankung sinkt von 84 auf 68 Jahre (bei heterozygoter Isoform 76 Jahre).<sup>1</sup> Gleichzeitig ist bei weniger als 38% der PatientInnen mit AD keine APOE4-Allelform vorliegend und ApoE-Genotypisierung wies in Autopsiestudien keine ausreichende Testgüte auf.<sup>1</sup>

Bei der Entstehung von Demenz-Erkrankungen allgemein und auch der Alzheimer-Demenz im Besonderen ist von einer multifaktoriellen Genese auszugehen. Es gibt Hinweise, dass Lebensstilfaktoren wie regelmäßige und ausreichende körperliche Betätigung einen protektiven Effekt auf kognitive Funktionen bzw. gegen Gedächtnisabbau ausüben. In diesem Zusammenhang wurde bei einer prospektiven Studie mit älteren Männern überdies beobachtet, dass in der Subgruppe mit APOE4-Allelmuster ein besonders beträchtlicher Abbau kognitiver Funktionen bei körperlicher Inaktivität auftrat<sup>2</sup>. Auch besteht ein Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung und dem kalorische Gehalt der Ernährung und kognitiver Funktionsfähigkeit. So wurde in einer kontrollierten Studie an älteren gesunden Erwachsenen beobachtet, dass die Gruppe mit kalorischer Restriktion und hohem Nahrungsgehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren eine signifikante Verbesserung der verbalen Gedächtnisleistung aufwies<sup>3</sup>.

# Methoden

Initial wurde die Fragestellung in einem strukturierten Format (PICO, dieses Akronym steht für Patient/population, Intervention, Comparison, Outcome) entwickelt. Daran angelehnt wurde in Abstimmung mit einer Informationsspezialistin ein Suchwortkatalog entwickelt. Die Suche in elektronischen Datenbanken erfolgte anhand von datenbankspezifischem, standardisierten Vokabular (d.h. Schlagwortvokabular MeSH (Medical Subject Headings) der National Library of Congress, Emtree der Datenbank EMBASE) sowie abgeleiteten Suchworten in den mehreren Datenbanken (PubMed, Cochrane Library, Embase, PsychInfo and CINAHL). Die Suchstrategie ist im Anhang ersichtlich. Zur Bewertung der Qualität der Evidenz insgesamt wurde von uns ein an das internationale GRADE-System (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) angelehntes strukturiertes Verfahren eingesetzt<sup>4</sup>.

Dies ist kein systematischer Review, sondern eine Zusammenfassung der besten Evidenz, die in den obengenannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche gewonnen werden konnte und welche gemäß einem vorab spezifizierten und veröffentlichten methodischen Ablauf durchgeführt wurde<sup>5</sup>.

In einem ersten Schritt wurde die Suche auf systematische Reviews und Meta-Analysen eingeschränkt, da diese einen sehr hohen Grad an methodischer Qualität in der Zusammenfassung von Studienergebnissen gewährleisten können. Da jedoch dieser Suchschritt keine zutreffenden Ergebnisse erbrachte, wurde in den gleichen Datenbanken die Suche auf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) ausgeweitet. Auch bei diesem Arbeitsschritt konnte kein Treffer zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden.

Deshalb wurde in einem nächsten Schritt eine Internetrecherche bei Webseiten von einschlägigen internationalen Einrichtungen für Screening- und Präventionsempfehlungen durchgeführt (eine Auflistung samt Internetadressen sind der Suchstrategie beigefügt).

## Resultate

Wir konnten mit den angewandten Einschlusskriterien keine Studien identifizieren, die die Wirksamkeit und Sicherheit von ApoE4 Screening zur Reduktion der Morbidität und Mortalität von Demenzerkrankungen untersucht haben. Ein systematischer Review zur Wirksamkeit und Sicherheit von Screening nach Demenz vom Alzheimer Typ mittels unterschiedlicher Modalitäten (nicht nur ApoE4) kam zum Schluss, dass die Einführung eines universellen Screening-Programms auf Alzheimer-Demenz zur Reduktion der Mortalität und Morbidität derzeit nicht gerechtfertigt werden kann. Vor allem die möglichen negativen Auswirkungen der Befundmitteilung eines positiven Testergebnisses könnten im prä-symptomatischen Stadium beträchtlich sein. Zusätzlich seien die Testmerkmale von Testverfahren mittels Biomarkern im prä-symptomatischen Stadium aufgrund des derzeit nicht ausgereiften Entwicklungsstandes nicht ausreichend robust und deren Akzeptanz bei der Bevölkerung nicht bekannt. Dies und die derzeit nicht verfügbaren wirksamen Therapiemöglichkeiten zur Verhinderung oder Verlangsamung einer Alzheimer Erkrankung im noch symptomfreien Stadium sprechen zum jetzigen Zeitpunkt gegen eine universelle Testung auf Alzheimer-Demenz<sup>1</sup>.

In den folgenden Abschnitten fassen wir Bewertungen und Empfehlungen von ausgewählten internationalen Institutionen zusammen, die evidenzbasierte Screeningempfehlungen erarbeiten.

Das Screening-Komitees des Vereinigten Königreichs (**UK Screening Committee**) hat auf Basis des zuvor zitierten Reviews ihre Empfehlung gegen die Einführung eines bevölkerungsweiten Screenings auf Alzheimer-Demenz auch 2010 erneuert. Aktuell gültig bleibt die nationale Versorgungsempfehlung, eine Genotypisierung nicht durchzuführen, sofern kein Verdacht auf eine genetische Ursache einer Demenzerkrankung vorliegt<sup>6</sup>.

Gemäß der aktuell gültigen Stellungnahme des **U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)** hinsichtlich eines Demenz-Screenings im höheren Alter, wird von dieser unabhängigen USamerikanischen Expertengruppe für klinische Prävention keine Empfehlung für oder gegen ein Demenz-Screening ausgesprochen. Dieser Stellungnahme zugrunde liegt eine systematischer Übersichtsarbeit, bei dem die AutorInnen eine sogenannte

„I-recommendation“ aussprechen, da die Evidenzlage für oder gegen eine Empfehlung eines Demenz-Screening im höheren Alter ist nicht ausreichend war<sup>7</sup>. Dabei konnten keine Studien für einen direkten Wirksamkeitsnachweis von Demenz-Screening im Setting der Primärversorgung identifiziert werden. Das heißt es existiert keine Evidenz, welche relevante gesundheitliche Endpunkte von Personen, welche ein Screening-, Diagnose- und Therapieverfahren erhielten direkt mit Ergebnissen von Personen vergleicht, welche kein Screening durchliefen. Trotz der Abwesenheit eines derartigen Wirkungsnachweises wird von den AutorInnen darauf hingewiesen, dass bei Vorliegen eines Verdachts auf Demenz jedenfalls eine klinische Prüfung der kognitiven Funktion und weitere Abklärung erfolgen sollte.

# Suchstrategien

Alle Suchen wurden im Zeitraum von 23. Juni bis 8. Juli 2010 in den folgenden Datenbanken bzw. an den folgenden Internetadressen (Webseiten) durchgeführt.

## PubMed

- #1 Search apo e4 (3265)
- #2 Search "Dementia"[Mesh] OR "Dementia"[tw] (113344)
- #3 Search "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "genetics"[Subheading] OR screen\* (2220276)
- #4 Search #1 AND #2 AND #3 (1659)
- #5 Search "meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields] (41755)
- #6 Search "review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields] (1532772)
- #10 Search "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Single-Blind Method"[MeSH] OR "Double-Blind Method"[MeSH] OR "Random Allocation"[MeSH] (420991)
- #11 Search #4 AND (#5 OR #6 OR #10) (251)
- #12 Search #11 Limits: Humans, All Adult: 19+ years Sort by: Author (110)
- #14 Search test\* (1286940)
- #15 Search "test"[tw] (843976)
- #16 Search #14 OR #15 (1286940)
- #17 Search #3 OR #16 (3266973)
- #18 Search #17 AND #1 AND #2 (1675)
- #19 Search #18 AND (#5 OR #6 OR #10) (255)
- #20 Search #19 Limits: Humans, All Adult: 19+ years (111)



# Referenzen

1. NHS-Public Health Resource Unit (2009) Appraisal for screening for Alzheimer's Disease  
[www.screening.nhs.uk/alzheimers](http://www.screening.nhs.uk/alzheimers).
2. Schuit, A.J., et al., Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. Med Sci Sports Exerc, 2001. 33(5): p. 772-7.
3. Witte, A.V., et al., Caloric restriction improves memory in elderly humans. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. 106(4): p. 1255-60.
4. Owens, D.K., et al., AHRQ series paper 5: grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions--agency for healthcare research and quality and the effective health-care program. J Clin Epidemiol. 63(5): p. 513-23.
5. Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie (2010) Ärztinformationszentrum - Abläufe und Methoden. [www.donau-uni-ac.at/imperia/md/content/departement/evidenzbasierte\\_medizin/ebminformation\\_szentrum/ebm\\_informationszentrum\\_handbuch.pdf](http://www.donau-uni-ac.at/imperia/md/content/departement/evidenzbasierte_medizin/ebminformation_szentrum/ebm_informationszentrum_handbuch.pdf).
6. NHS - National Institute for Health and Clinical Excellence (2006) Dementia Supporting people with dementia and their carers in health and social care. NICE clinical guideline 42  
[www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG042NICEGuideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG042NICEGuideline.pdf).
7. Boustani, M.P., B; Harris, R; Lux, Linda J; Krasnov, Carol; Sutton, Sonja F; Hanson, Laura; Lohr, KN. (2003) Screening for Dementia.  
[www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/dementser.pdf](http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/dementser.pdf).

## Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



## Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.