

Kasper Jørgensen

Blodprøve for Alzheimer kan være klar om fem år

Biologiske markører for Alzheimers sygdom baseret på blodprøver anvendes allerede i forskningen og forventes om nogle år også at være klar til anvendelse i klinisk praksis. En direkte sammenligning af otte forskellige blodprøvebaserede metoder til at måle tegn på Alzheimers sygdom i hjernen tyder på, at metoder, der gør brug af massespektrometri, er de mest præcise.

Ophobning af skadelige proteinfragmenter ved navn beta-amyloid i hjernen udgør en slags fingeraftryk for Alzheimers sygdom. Beta-amyloid patologi kan påvises ved at analysere rygmarvsvæsken eller ved hjælp af en særlig type hjernescanning, men begge metoder er behæftet med ulemper i form af høje omkostninger og kan opleves besværlige eller direkte ubehagelige fra patientens synspunkt. Derfor har der gennem de seneste årtier været stor interesse for at udvikle blodbaserede markører for beta-amyloid patologi.

Massespektrometri

Det har tidligere vist sig særdeles vanskeligt at foretage præcise målinger af beta-amyloid patologi i blodet, hvilket især skyldes at koncentrationen i blod er meget lavere end i rygmarvsvæsken. Men de senere års udvikling indenfor blandt andet massespektrometri og immunodetektion har åbnet nogle muligheder. Både massespektrometri, der har været anvendt indenfor kemien i mere end 100 år, og immunodetektion drejer sig grundlæggende om at identificere specifikke proteiner. I 2016 viste et studie med måling af beta-amyloid patologi i blodplasma ved hjælp af et særligt testkit - et såkaldt ultrasensitivt *single molecule array* (Simoa) *immunoassay* - for første gang en moderat grad af præcision. Siden omkring 2017 er der udviklet mere præcise målemetoder baseret på en kombination af såkaldt *immunoprecipitation* (en teknik til udfældning af proteiner) og automatiseret massespektrometri.

Abeta-42/40-ratioen

En international forskergruppe har sammenlignet præcisionen af otte forskellige blodbaserede metoder til måling af beta-amyloid patologi, der allerede anvendes i forskellige forskningsprojekter. Som mål for beta-amyloid patologi valgtes forholdet mellem det uskadelige beta-amyloid 40 og det problematiske beta-amyloid 42 kendt som Abeta-42/40-ratioen. Studiet er baseret på to uafhængige grupper af deltagere. Den første gruppe bestod af 286 personer fra den prospektive svenske BioFINDER-1 forskningskohorte, hvoraf 182 var kognitivt intakte ældre og 104 havde *mild cognitive impairment* (MCI). Den anden gruppe bestod af 120 personer fra *the Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI), hvoraf 51 var kognitivt intakte ældre, 51 havde MCI og 20 havde Alzheimers sygdom. Alle deltagere havde fået foretaget amyloidscanning og BioFINDER-deltagerne havde desuden fået målt deres Abeta-42/40-ratio i rygmarvsvæsken.

Diagnostisk træfsikkerhed

De to mest præcise målemetoder med en diagnostisk træfsikkerhed på henholdsvis 87 % og 83 % var begge baseret på en kombination af immunoprecipitation og massespektrometri. Målinger baseret på diverse *immunoassays* udviste generelt lidt mindre præcision med træfsikkerheder i intervallet 69-78 %. Resultaterne var nogenlunde



enslydende ved anvendelse af amyloidscanning og rygmarvsvæskemåling som referencestandard. Der sås heller ikke væsentlig forskel på den diagnostiske træfsikkerhed af blodprøverne i de to deltagergrupper.

Den internationale forskergruppe bag studiet, der blandt andre tæller Oskar Hansson, Henrik Zetterberg og Kaj Blennow fra Sverige, vurderer at massespektrometri-baserede blodprøveanalyser ser ud til at have en rimelig præcision i forhold til at identificere personer med Alzheimer i de tidlige faser af sygdommen. Man kan imidlertid ikke konkludere på baggrund af studiet, at massespektrometri-baserede blodprøveanalyser nødvendigvis vil udgøre den fremtidige standard ved diagnosticering af Alzheimers sygdom. Også forhold som pris, tilgængelighed og praktisk anvendelighed har betydning. I Amsterdam anvendes for eksempel et Simoa *immunoassay*, der ud over amyloidstatus også måler to andre biomarkører i blodet, hvilket tilsammen giver en træfsikkerhed på 88%.

Grund til optimisme

Udviklingen af blodbaserede biomarkører for Alzheimer må forventes at fortsætte ufortrødent i de kommende år og der vil sikkert komme flere sammenlignende studier som det foreliggende. Henrik Zetterberg, der er professor ved Göteborgs Universitet, vurderer ifølge AlzForum, at flere blodprøver for Alzheimers sygdom kan være klar til klinisk brug indenfor en tidshorisont på fem år.

Seniorforsker ved Nationalt Videnscenter for Demens, Anja Hviid Simonsen, der har fulgt forskningsfeltet i cirka 15 år udtrykker optimisme vedrørende udsigten til brug af blodbaserede biomarkører i fremtiden: "I starten var var resultaterne for biomarkører for amyloidpatologi i blod rent ud sagt ubrugelige, så udviklingen af mere følsomme instrumenter og analysemetoder er et stort fremskridt. Til gengæld er de nye instrumenter og analysekits temmelig kostbare og udførelse af analyserne stiller også langt større krav til den faglige ekspertise end tidligere."

Janelidze S, Teunissen CE, Zetterberg H, Allue JA, Sarasa L, Eichenlaub U, et al. Head-to-Head Comparison of 8 Plasma Amyloid-beta 42/40 Assays in Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2021;78(11):1375-82.

[PubMed](#)

Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Ohrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology.* 2016;15(7):673-84

[PubMed](#)

In Side-by-Side Test of 8 Blood A β Assays, Mass Spec Shines. *AlzForum* 6. oktober 2021

[Alzforum](#)

Oprettet: 23. november 2021