

Kasper Jørgensen

Lovende blodprøve for Alzheimers sygdom

Svenske og amerikanske forskere har afprøvet en blodprøvebaseret markør, der med høj præcision kan bidrage til at diagnosticere Alzheimers sygdom tidligt i sygdomsforløbet. De håber, at prøven snart kan anvendes i klinisk praksis.



Alzheimers sygdom kan identificeres via en slags biologiske fingeraftryk baseret på to proteiner. Det ene er beta-amyloid, der ophobes mellem hjernecellerne, hvor det danner såkaldte plaques, og det andet er tau-protein, der ophobes inde i hjernecellerne. Aktuelt anvendes de to proteiner som biomarkører for alzheimer i rygmarvsvæske eller via PET-scanning af hjernen. Målemetoderne er relativt præcise, men indebærer også væsentlige ulemper, idet de er invasive, relativt kostbare og ikke alment tilgængelige. Der er derfor stor interesse for at udvikle metoder til måling af biomarkører for Alzheimers sygdom i blodet.

Tre studier

Siden marts 2020 er der publiceret tre studier, der ved hjælp af lidt forskellige analysemetoder (*assays*) undersøger den diagnostiske værdi af *p-tau 181* (det vil sige tau fosforyleret ved lokaliseringen threonine 181) som biomarkør målt i blod. De tre studier udgår fra henholdsvis Göteborgs Universitet, Lunds Universitet og *University of California San Francisco* og omfatter til sammen mere end 2.000 forsøgspersoner.

Resultaterne tyder samstemmende på, at *p-tau 181* målt i blodet kan anvendes som en non-invasiv, robust og let anvendelig markør for alzheimer. Koncentrationen af *p-tau 181* i blodet er nøje associeret med forekomst af tau og



beta-amyloid i hjernen målt ved hjælp af andre metoder, og kan bidrage til at skelne alzheimer fra andre neurodegenerative sygdomme og identificere Alzheimers sygdom på tværs af sygdomsspektret.

Grundig validering

Det største af de tre studier, der er fra Göteborgs Universitet, gik grundigt til værks. Studiet var baseret på måling af p-tau 181 i blodprøver i fire forskellige studiekohorter. Først blev metode afprøvet på 19 patienter med alzheimer og 18 aldersmatchede kontrolpersoner i en såkaldt *discovery*-kohorte. I næste ombæring blev der foretaget en validering på 226 deltagere fra den canadiske TRIAD-kohorte og 763 deltagere fra den svenske BioFINDER-2 kohorte. Endvidere foretog man yderligere validering i en kohorte med 105 deltagere fra primærsektoren.

Høj diagnostisk præcision

I alle fire kohorter sås en gradvis øgning af p-tau 181 i plasma svarende til sygdomsspekteret i Alzheimers sygdom. Den laveste koncentration sås blandt amyloid-negative yngre kontrolpersoner og kognitivt intakte ældre. Højere koncentrationer af p-tau 181 sås blandt amyloid-positive kognitivt intakte ældre og personer med *mild cognitive impairment* (MCI). De højeste p-tau 181-niveauer sås blandt MCI-patienter, der var amyloid-positive, og patienter med alzheimer. P-tau 181 skelnede mellem Alzheimers sygdom og amyloid-negative yngre kontrolpersoner med en præcision på 99% (defineret ved *area under the curve*, AUC), mellem alzheimer og kognitivt intakte ældre med en præcision på 90-98% på tværs af kohorterne og mellem Alzheimers sygdom og andre neurodegenerative sygdomme – herunder frontotemporal demens (præcision 83-100%), vaskulær demens (præcision 92%) progressiv supranukleær parese eller corticobasal degeneration (præcision 88%) og Parkinsons sygdom eller multipel system atrofi (præcision 82%).

P-tau 181 i plasma var også signifikant associeret med forekomst af tau i hjernen målt ved hjælp af PET-scanning, med forekomst af amyloid i hjernen, med udvikling af kognitiv svækkelse indenfor et år samt med hippocampal atrofi. I kohorten fra primærsektoren skelnede p-tau 181 i plasma mellem alzheimer og yngre kontrolpersoner (præcision 100%), mellem Alzheimers sygdom og kognitivt intakte ældre, men ikke mellem alzheimer og MCI (præcision 55%).

Lige ud ad landevejen

De involverede forskere udtrykker nærmest positiv overraskelse over resultaterne. Ifølge Henrik Zetterberg, der er professor i neurokemi ved Göteborgs Universitet, er det altid betryggende, når lidt forskellige analysemetoder giver det samme resultat. "Jeg troede ikke, at det ville være muligt at måle fosfor-tau i blodet, men det har været lige ud af landevejen" har han meddelt det faglige website Alzforum.

Forskerne vurderer, at resultaterne er tilstrækkelig solide til at danne grundlag for udvikling af en blodprøve til brug i klinisk praksis. Det forudsætter, at der udvikles en fuldt automatiseret, let tilgængelig, kommerciel analysemetode som demensudredningsklinikker kan benytte.

BAGGRUND

[Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic, performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. The La](#)

[Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Jaccarino L, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. Nat Med. 2020;26\(3\):387-97.](#)



[Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. Nat Med. 202](#)

[Blodprov ger tillförlitlig och tidig diagnos av Alzheimers sjukdom. Pressemeddelelse fra Lunds Universitet den 2. marts 2020](#)

[Memory Concerns? Blood Test May Put Mind at Ease or Pave Way to Promising Treatments. Press release from University of California San Francisco den 2. Marts 2020](#)

[New Assay, New Cohorts - Plasma p-Tau181 Looks Even Better. Alzforum 3. April 2020](#)

Oprettet: 11. maj 2020