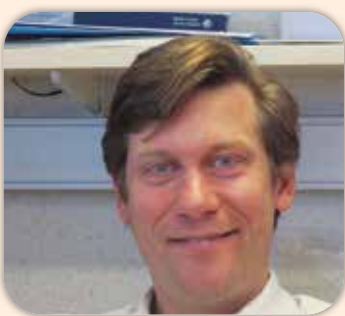


**Jean-Louis Bayart¹,
Bernard Hanseeuw²**

1. Apotheker-bioloog aan de
Clinique St-Pierre en de Cliniques
Universitaires Saint-Luc,
promovendus aan het IoNS
en de UNamur
2. Neuroloog aan de Cliniques
Universitaires Saint-Luc en vorser
aan het IoNS

De ziekte van Alzheimer is een groot probleem voor de volksgezondheid. Dat bewijzen deze twee cijfers: de ziekte van Alzheimer is goed voor meer dan de helft van de ernstige neurocognitieve stoornissen, en als gevolg van de vergrijzing van de bevolking zal dat cijfer tegen 2050 allicht verdrievoudigen (1). Een specifiek eiwit blijkt een nuttige en toegankelijke biomarker te zijn, die vrij gemakkelijk kan worden gemeten.



Bernard Hanseeuw
(Neuroloog aan de Cliniques
Universitaires Saint-Luc en
vorser aan het IoNS)



Lancering van bepaling van plasmaconcentratie van p-tau217 in België: een belangrijke aanwinst bij het diagnosticeren van de ziekte van Alzheimer

In 2021 preciseerde een internationale werkgroep (2) dat de ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door een ophoping van amyloïdeplaten (amyloïdopathie) en de vorming van kluitjes van neurofibrillen bestaande uit tau-proteïne (tauopathie). Vroeger werd de diagnose enkel op grond van klinische criteria gesteld, maar nu bepalen we ook specifieke biomarkers die getuigen van het onderliggende pathofysiologische proces (3). Die biomarkers zijn een PET-scan met een tracer die bindt aan de β -amyloïdepeptide (β -amyloïdepeptide-PET-scan) of tau-proteïne (tau-PET-scan). Gezien de beperkte toegang tot

en de hoge kosten van die beeldvormingsonderzoeken wordt vrij vaak toch een lumbale punctie uitgevoerd om de diagnose van de ziekte te stellen.

De laatste jaren is er veel vooruitgang geboekt op het vlak van de bepaling van biomarkers in het bloed die getuigen van het onderliggende pathofysiologische proces. Die zijn sinds kort trouwens opgenomen in de diagnostische criteria van de werkgroep van de Alzheimer's Association (4). Er is inderdaad nood aan een beter toegankelijke, snelle en minder invasieve test waarmee de

ziekte in een vroeg stadium kan worden gedetecteerd. De laatste jaren is er alsmaar meer interesse voor een biomarker in het bloed, meer bepaald het op positie 217 gefosforyleerde tau-eiwit (p-tau217). Die correleert al in een vroeg stadium met amyloïde- en tau-afzettingen (5-7). Dat is mogelijk geworden dankzij de ontwikkeling van zeer gevoelige doseringstechnieken, die nu beginnen door te sijpelen in een aantal laboratoria voor klinische biologie.

In een grote studie bij meer dan 200 deelnemers hebben het Institute of Neuroscience (IoNS) van de UCLouvain en het laboratorium van de Clinique St-Pierre in Ottignies onlangs aangekondigd dat ze de bepaling van de plasmaconcentratie van p-tau217 analytisch en klinisch hebben gevalideerd. De studie werd uitgevoerd bij patiënten in verschillende ziektestadia, gaande van normale cognitieve functies over lichte cognitieve stoornissen tot dementie. Bij elke deelnemer werden de cognitieve capaciteiten geëvalueerd met een neuropsychologisch onderzoek en werd gezocht naar een amyloïdopathie (amyloïde-PET-scan of

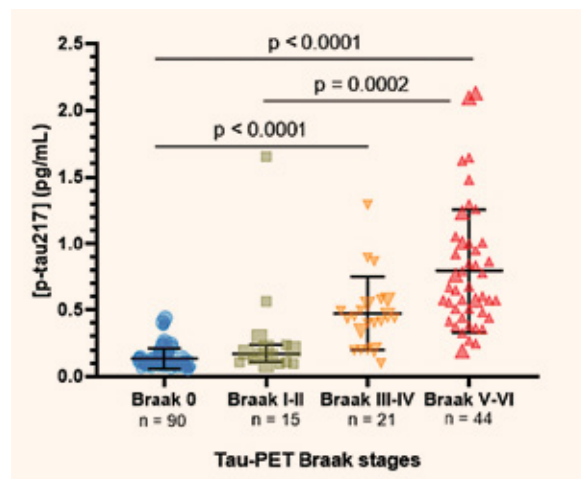
lumbale punctie) en een tauopathie (tau-PET-scan) in de hersenen.

De p-tau217-concentratie was gemiddeld 450% hoger bij de patiënten met een amyloïdopathie en een tauopathie dan bij de patiënten zonder (Figuur 1). 0,193pg/ml bleek de optimale afkapwaarde te zijn; die had namelijk een sensitiviteit van 95% en een specificiteit van 94% bij het onderscheiden van die twee groepen gedefinieerd met een amyloïde-PET-scan of een lumbale punctie.

De p-tau217-concentratie correleerde ook met de ernst van de tauopathie bij een tau-PET-scan. De concentraties waren het hoogst bij de patiënten met aantasting van de neocortex (Braak-stadium V en VI) (Figuur 2). Die diagnostische waarde ligt in de lijn van andere, recente publicaties in de literatuur. In verschillende

Figuur 2:

Concentratie van de marker volgens de ernst van de tauopathie (Braak-stadium).



studies had de bepaling van de plasmaconcentratie van p-tau217 zelfs een even goede diagnostische waarde als een lumbale punctie (8-10).

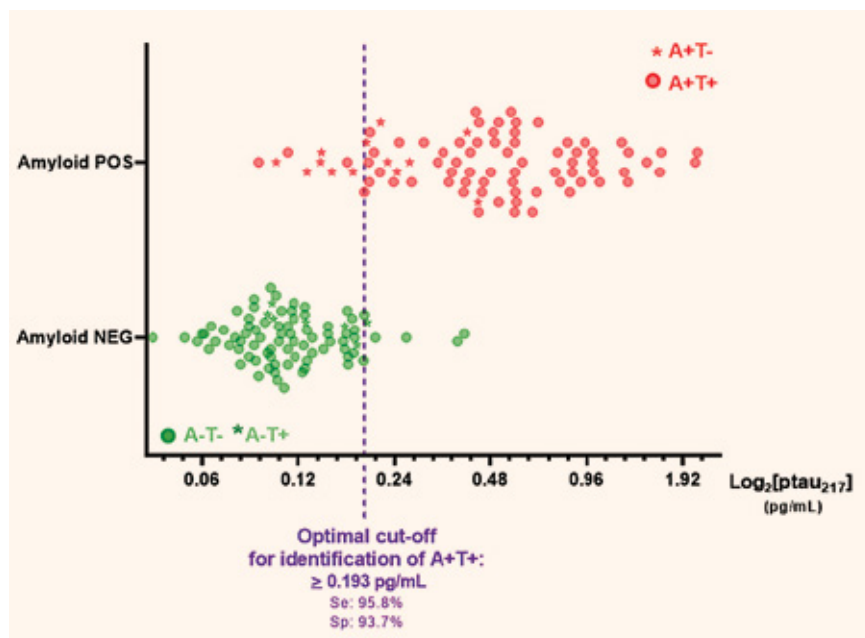
Een test om te bevestigen en niet zozeer om op te sporen

Op grond van die resultaten zal het H.UNI-netwerk die bloedtest nu als eerste voorstellen in het Belgische medische landschap. De vraag is immers niet of die biomarkers in de klinische routine kunnen doordringen, maar wel wanneer. De literatuurgegevens en de richtlijnen gaan telkens in die zin. Het is dan ook belangrijk zo'n test goed te gebruiken om afwijkingen te vermijden. De biomarker dient niet voor massascreening bij mensen met normale cognitieve functies. De bepaling ervan is enkel geïndiceerd bij patiënten met door een arts vastgestelde cognitieve stoornissen bevestigd met een neuropsychologisch onderzoek als de MMSE-score (*Mini Mental State Examination*) 24/30 of hoger is. De test dient immers om het onderliggende pathofysiologische proces te bevestigen en niet om een asymptomatische ziekte, waarvoor er trouwens nog geen preventieve behandeling bestaat, op te sporen.

Zoals voor elke biomarker moet de prevalentie van de ziekte in de onderzochte populatie voldoende hoog zijn

Figuur 1:

Gemeten concentraties in de groep met en de groep zonder amyloïdopathie. Anderzijds zijn er de patiënten met een al dan niet positieve tau-PET-scan (T+ of T-). De sensitiviteit en de specificiteit weerspiegelen hoe goed de test A+T+ patiënten kan onderscheiden van A-T- patiënten.



om het aantal foutpositieve uitkomsten te verkleinen. Het is nu de bedoeling nieuwe patiënten te rekruteren en een model uit te werken om de voorspellende waarde van de marker nog te verhogen door hem te koppelen aan klinische, genetische en radiologische gegevens. Ook moeten we vertekende factoren uitsluiten (nierfunctie, voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident of craniaal trauma enz.), ook al zijn de eerste gegevens geruuststellend en bevestigen ze de waarde van die marker.

Op termijn zal de bepaling van biomarkers in het bloed zoals p-tau217 zeer belangrijk worden bij het in een vroeg stadium opsporen van patiënten die in aanmerking komen voor latere behandelingen voor de ziekte van Alzheimer. Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft onlangs lecanemab, een monoklonale antistof gericht tegen de amyloïdeaggregaten, goedgekeurd. Aan de hand van de plasmaconcentratie van p-tau217 kunnen we misschien beter de patiënten met cognitieve stoornissen selecteren die baat kunnen vinden bij die nieuwe behandelingen.

De bepaling van de plasmaconcentratie van biomarkers heeft een mooie toekomst voor de boeg, maar een lumbale punctie en/of beeldvorming zullen belangrijk blijven in tal van situaties, bijvoorbeeld bij een atypische klinische presentatie of als de concentratie dicht tegen de diagnostische afkappwaarde ligt. Dan is de onzekerheid immers groter en zijn er aanvullende diagnostische tools nodig om de diagnostische zekerheid te verhogen.

Referenties

1. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia* 2017;32(8):523-32.
2. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20(6):484-96.
3. Dubois B, Villain N, Schneider L, et al. Alzheimer disease as a clinical-biological construct - An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol* 2024;81(5):525-35.
4. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's Dement* 2024;20(1):11-26.
5. Ashton N, Brum W, Di Molfetta G, et al. Diagnostic accuracy of a plasma phosphorylated tau 217 immunoassay for Alzheimer disease pathology. *JAMA Neurol* 2024; 81(3):255-63.
6. Milà-Alomà M, Ashton NJ, Shekari M, et al. Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amyloid- β pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Nat Med* 2022;28:1797-801.
7. Groot C, Cicognola C, Bali D, et al. Diagnostic and prognostic performance to detect Alzheimer's disease and clinical progression of a novel assay for plasma p-tau217. *Alz Res Therapy* 2022;14(67).
8. Therriault J, Servaes S, Tissot C, et al. Equivalence of plasma p-tau217 with cerebrospinal fluid in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2023;19:4967-77.
9. Ashton NJ, Puig-Pijoan A, Milà-Alomà M, et al. Plasma and CSF biomarkers in a memory clinic: Head-to-head comparison of phosphorylated tau immunoassays. *Alzheimer's Dement* 2023;19:1913-24.
10. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med* 2024;30:1085-95.

Take-home messages

- De plasmaconcentratie van p-tau217 is een nieuwe, solide biomarker voor het diagnosticeren van de ziekte van Alzheimer.
- Het Institute of NeuroScience (IoNS) en het laboratorium van de Clinique Saint-Pierre hebben die biomarker analytisch en klinisch gevalideerd bij meer dan 200 proefpersonen in verschillende ziektestadia.
- De p-tau217-concentratie was gemiddeld 450% hoger bij de patiënten met een amyloïdopathie en een tauopathie dan bij de patiënten zonder. Die concentratie correleerde met de ernst van de tauopathie.
- De test is momenteel enkel geïndiceerd bij patiënten met cognitieve stoornissen geobjectiveerd door een neuropsychologisch onderzoek, en helemaal niet bij mensen met normale cognitieve functies.
- Op termijn zal bepaling van biomarkers in het bloed zoals p-tau217 zeer belangrijk worden bij het in een vroeg stadium opsporen van patiënten die in aanmerking komen voor latere behandelingen voor de ziekte van Alzheimer, zoals lecanemab, dat het Europese Geneesmiddelenbureau onlangs heeft goedgekeurd.
- Die resultaten zijn een belangrijke stap naar een betere diagnose van de ziekte van Alzheimer in België.

