

Nya blodbiomarkörer för Alzheimers sjukdom

FRÅN FORSKNING TILL PÅGÅENDE IMPLEMENTERING

Diagnostiken av Alzheimers sjukdom och andra primära kognitiva sjukdomar har länge baserats på kliniska syndrom. Dessa syndrom har emellertid en begränsad överensstämmelse med underliggande patologi. Studier har visat att upp till en tredjedel av patienter som fått den kliniska diagnosen Alzheimers sjukdom i själva verket har en annan sjukdomsprocess [1]. Introduktionen av biomarkörer som mäter underliggande patologi har i hög grad förbättrat diagnostiken på specialistmottagningar [2]. Den fortsatta utvecklingen av biomarkörer har lett till att fältet nu rör sig mot en biologisk definition: ett avvikande biomarkörresultat definierar förekomst av sjukdomen i stället för att diagnosen baseras enbart på symtombilden. Denna utveckling har kommit längst beträffande Alzheimers sjukdom [3], men gäller även Lewykroppsdemens och Parkinsons sjukdom (se artikel om epidemiologi och nya kriterier i detta temanummer) [4]. Detta är i linje med hur många andra vanliga diagnoser ställs, till exempel diabetes, hypertoni och cancersjukdomar, och gör att biomarkörer, främst likvorbaserade, fått en central roll i träffsäker diagnostik av kognitiva sjukdomar på specialistmottagningar. Kontrasten har hittills varit stor jämfört med primärvården, där majoriteten av patienterna utreds och diagnostiseras, men situationen kan snart förändras i och med att blodprov för Alzheimers sjukdom blivit kliniskt tillgängligt.

Blodprov för Alzheimers sjukdom

Utvecklingen av blodprov som kan spegla de centrala sjukdomsprocesserna vid Alzheimers sjukdom betraktas av många som ett genombrott inom fältet. De viktigaste framstegen gäller mätningar av fosforylerat tau (framför allt p-tau217) [5], antingen ensamt eller i kombination med Aβ42 eller Aβ42/40. P-tau217-testet

Sebastian Palmqvist, docent, överläkare, Minnesmottagningen, Skånes universitetssjukhus Malmö; Lunds universitet
● sebastian.palmqvist@med.lu.se

Rosita Tengzelius, med dr, Tema inflammation och åldrande, Karolinska universitetssjukhuset; Karolinska institutet, Stockholm

Michael Schöll, professor, Göteborgs universitet

Katarina Nägga, professor, överläkare, Universitetssjukhuset i Linköping; Linköpings universitet

Niklas Mattsson-Carlgrén, docent, specialistläkare i neurologi och klinisk kemi, Minnesmottagningen, Skånes universitetssjukhus Malmö; Lunds universitet

Henrik Zetterberg, professor, överläkare, Klinisk neurokemi lab, Sahlgrenska universitetssjukhuset; Göteborgs universitet

mäter fosforylerat tau som frisatts från nervceller och sedan nått blodbanan. Markören är starkt kopplad till beta-amyloidplack, som utgör den sannolika grundorsaken till sjukdomen, och spelar en central roll i processen som leder till bildandet av tau-nystan (tau tangles), vilka är närmast kopplade till sjukdomens symtom [6].

Det finns flera olika p-tau217-baserade test tillgängliga globalt. Träffsäkerheten varierar, och endast ett fåtal har tillräcklig prestanda för klinisk användning, med diagnostisk träffsäkerhet för alzheimerpatologi som motsvarar etablerade likvoranalyser [7, 8]. Även i Sverige erbjuds olika varianter av analyser. Den metod som i nuläget tillhandahålls vid flera universitetssjukhus tillhör de mest tillförlitliga (Lumipulse p-tau217) [8, 9]. Inom kort väntas även fler p-tau217-baserade test med jämförbar träffsäkerhet bli tillgängliga.

Implementering i klinisk praxis

Internationella evidensbaserade kliniska riktlinjer rekommenderar att blodprovet kan användas för att bekräfta alzheimerpatologi och därmed ersätta likvoranalys eller amyloid-PET. Detta förutsätter att testet uppnår en sensitivitet och specificitet på minst 90 procent för alzheimerpatologi [10]. Skulle specificiteten vara lägre (≥75 procent) kan det i stället användas i triagerande syfte (det vill säga negativt test utesluter alzheimer, men positivt kräver likvor- eller amyloid PET-konfirmering). Rekommendationen gäller patienter med kognitiv svikt och, enligt dagens evidensläge, endast inom specialistvården. Efter en sammanvägd bedömning av önskvärda och icke önskvärda effekter ansåg expertpanelen att nyttan sannolikt överväger, vilket talar för att träffsäkra blodprov kan användas framför likvoranalys, amyloid-PET eller ingen biomarkörtestning alls (Fakta 1) [10]. Riktlinjerna uppdateras kontinuerligt i takt med ny evidens (<http://alz.org/BloodCPG>).

Att nå den krävda prestandan (90 procent) är svårt för test som enbart använder ett gränsvärde för positivt/negativt resultat. Däremot uppnås den nivån för de flesta kliniskt tillgängliga test om både ett övre och ett nedre gränsvärde används (Figur 1), vilket är vad som nu används kliniskt i Sverige. Denna metod leder till intermediära resultat hos en del av patienterna. I vissa fall kan kompletterande likvoranalys eller amyloid-PET hos dessa ge vägledning, men ofta speglar ett intermediärt blodprovresultat en faktisk intermediär grad av patologi, och ytterligare test ger då inte mer information. Ett möjligt alternativ är att följa patienten kliniskt och upprepa blodprovet efter något år [11].

Även om blodproven nu är möjliga att beställa i kliniken krävs fortfarande mer kunskap om deras pre-

HUVUDBUDSKAP

- Blodbaserade biomarkörer, särskilt p-tau217, kan med hög träffsäkerhet påvisa alzheimerpatologi.
- P-tau217-koncentrationen stiger innan symtom tillstöter, och ett positivt resultat behöver inte betyda att symtomen orsakas av alzheimerpatologi.
- Testning med två gränsvärden leder till höga positiva och negativa prediktiva värden, men ger även intermediära svar som kräver vidare utredning.
- Implementering väntas först i specialistvård, men kan få stor betydelse även i primärvård i framtiden.
- Testning bör i nuläget främst ske vid förekomst av kognitiva symtom som skulle kunna förklaras av alzheimerpatologi.

FAKTA 1. För- och nackdelar med blodprovstestning (till exempel p-tau217) vid misstänkt Alzheimers sjukdom

MÖJLIGA FÖRDELAR

- Minskar obehag och oro för patienten jämfört med PET eller ryggvätskeprov
- Minimalt invasivt jämfört med PET eller ryggvätskeprov
- Effektiviserar den diagnostiska processen
- Möjliggör tidigare upptäckt av alzheimerpatologi
- Ger mer korrekt diagnos för fler patienter jämfört med avsaknad av biomarkör
- Ökar tillgänglighet och därmed jämlikhet över landet inom alzheimerdiagnostik
- Underlättar tidigare diagnos och behandlingsstart, framför allt av anti-amyloidbehandling
- Minskad oro över orsak till kognitiv svikt

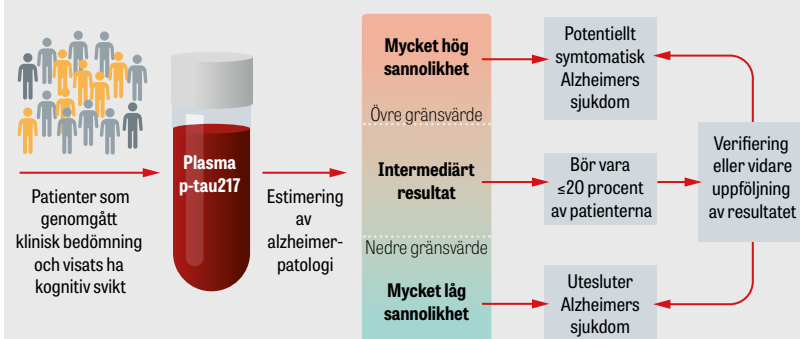
MÖJLIGA NACKDELAR

- Falskt negativa/positiva resultat kan leda till felaktig behandling, patient-skada och fördröjd korrekt diagnos och behandling
- Risk för negativa effekter ökar om testet inte används av utbildad personal
- Hög tillgänglighet kan leda till övertestning hos individer med låg sannolikhet före test
- Risk för underdiagnostik av andra orsaker till kognitiv svikt
- Oro/etisk stress för läkare, patienter och anhöriga kring intermediära testresultat eller uppföljande blodprovskontroller
- Otillräcklig beredskap inom sjukvården för att hantera alla positiva testresultat

FAKTA 2. Faktorer att tänka på vid blodprovstestning vid misstänkt Alzheimers sjukdom

- Föreligger en faktisk kognitiv svikt eller rör det sig mer om oro kring alzheimer (noggrann klinisk bedömning och kognitiv testning krävs före blodprovstestning).
- Har patienten symtom som kan förklaras av alzheimerpatologi? Om inte kan ett positivt testresultat vara svårtolkat.
- Vid stark klinisk misstanke om Alzheimers sjukdom är blodprovet framför allt träffsäkert för att bekräfta sjukdomen (høgt positivt men lägre negativt prediktivt värde). Vid svag misstanke gäller det omvända.
- Finns det någon klinisk nytta med att känna till förekomsten av alzheimerpatologi? Kort förväntad livslängd? Ändrar resultatet handläggningen?
- Finns någon sannolik modifierbar orsak till den kognitiva svikten som först bör behandlas? Depression? Elektrolyttrubbning? Alkoholöverkonsumtion?
- Icke-alzheimerrelaterade faktorer som påverkar p-tau217-koncentrationen (grav njursvikt kan ge högre koncentration, høgt BMI kan ge sänkning och biologisk variation är ej fullständigt kartlagd, men förefaller vara omkring 10 procent för p-tau217) [23].

FIGUR 1. Möjligt flödesschema för blodprovstestning inom specialistvård



► Scenario för utredning av misstänkt Alzheimers sjukdom då blodprov används med ett övre gränsvärde för positivt och ett nedre gränsvärde för negativt resultat. Denna metod ger høgt positivt och negativt prediktivt värde (över 90 procent i initiala svenska resultat) [9] och motsvarar det FDA-godkända användningssättet för den metod som nu tillhandahålls i Sverige (Lumipulse). Baserat på nuvarande evidensläge rekommenderar internationella riktlinjer endast testning inom specialistvård [10]. Baserat på publicerade data och inhämtade data från klinisk rutin (Klinisk kemi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg) har nuvarande svenska gränsvärden gett intermediära resultat i 13–17 procent av fallen [9].

»Vilka patienter som bör testas i primärvården och hur positiva test ska hanteras är ännu inte klarlagt ...«

diagnostiseras men där träffsäkra diagnostiska verktyg hittills varit mycket begränsade.

Vilka patienter som bör testas i primärvården och hur positiva test ska hanteras är ännu inte klarlagt, och framtida riktlinjer kommer sannolikt till stor del att styras av ny läkemedelsbehandling. Baserat på de diagnostiska verktyg som i dag finns tillgängliga och det ansvar som nationella riktlinjer lägger på primärvården ser vi dock en stor potential för blodprovet att bidra till att utesluta Alzheimers sjukdom, identifiera rätt patienter för remittering till specialistmottagningar och förbättra den diagnostiska träffsäkerheten. Med tanke på den relativt høga prevalensen av alzheimerpatologi hos äldre (cirka 30 procent hos kognitivt friska 80-åringar) och att inte alla kommer att hinna utveckla symtomgivande sjukdom kan oselektad testning leda till etiska dilemman (jämför med exempelvis PSA-testning för prostatacancer). Inför ett eventuellt införande i primärvården är därför standardiserad pretestbedömning och adekvat utbildning av största vikt.

Blodprovets roll vid införande av anti-amyloidbehandling

Monoklonal antikroppsbehandling mot beta-amyloid som sjukdomsbromsande behandling vid Alzheimers sjukdom har nu godkänts i stora delar av världen, inklusive inom EU. Först ut är lekanemab och donanemab [14, 15]. Förhoppningarna med de nya behandlingarna är stora, även om magnituden av de kliniska effekterna efter 18 månader ännu inte är säkerställd.

Nästa generation förväntas ge färre biverkningar och snabbare borttagning av beta-amyloid och kunna administreras enklare, till exempel som subkutana injektioner i stället för infusioner.

Denna nya behandling innebär ett krav på verifierad alzheimerpatologi. För att identifiera så många behandlingsaktuella patienter som möjligt kommer blodprovet att vara centralt. Logistiken kan dock bli en svårighet, då var femte kvinna och var tionde man insjuknar i Alzheimers sjukdom [16]. Ett möjligt scenario är att primärvården gör en initial bedömning av samsjuklighet, kognitiv status och riskfaktorer för biverkningar. Därefter tas ett blodprov. Vid positivt eller sannolikt positivt resultat remitteras patienten vidare till specialistvården för eventuell verifiering av alzheimerpatologi och bedömning av behandlingsindikationen.

I nuläget testas inte personer utan kognitiva symtom. Under 2026–2027 väntas dock fas 3-resultat av behandling av kognitivt friska med positivt p-tau217 i plasma (donanemab) eller positivt likvoranalys/amyloid-PET (lekanemab). Om dessa visar tydliga effekter kan även kognitivt friska individer ges möjlighet till screening med blodprov. Den lägre prevalensen av alzheimerpatologi och testets begränsade sensitivitet kan dock ge både för många falskt positiva och missade fall [17].

Framtida biomarkörer

Utvecklingen av biomarkörer för att påvisa alzheimerpatologi har i stort sett nått så långt som behövs, åtminstone hos patienter med kognitiva symtom. Nästa steg är markörer som möjliggör biologisk stadiindelning av sjukdomen (se artikel om epidemiologi och nya kriterier). Detta kan hjälpa till att avgöra om symtomen hos en patient med alzheimerpatologi verkligen orsakas av Alzheimers sjukdom eller av annan samtidig patologi, eftersom p-tau217 ofta blir positivt före symtomdebut. En lovande markör i detta sammanhang är MTBR-tau243, som kan mätas både i plasma och i likvor och speglar aggregerat tau [18, 19].

Forskningen riktas också mot biomarkörer för andra neurodegenerativa sjukdomar. Utvecklingen har

»Forskningen riktas också mot biomarkörer för andra neurodegenerativa sjukdomar.«

kommit längst för alfa-synuklein (orsak till Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens), som kan påvisas med »seed amplification assay« i likvor eller hudbiopsi [20, 21]. Testet är redan tillgängligt kliniskt i USA och väntas introduceras i Sverige framöver.

En stor utmaning med biomarkörer är att utveckla tillförlitliga test även för TDP-43 (orsak till ALS och vissa former av frontotemporallobssjukdom) och för andra tauopatier (till exempel progressiv supranukleär pares, kortikobasal degeneration och vissa former av frontotemporallobssjukdom). Här finns hittills endast mycket preliminära resultat från blodprov [22], men framtiden ser lovande ut. Vi närmar oss en tid då biomarkörer kan kartlägga de vanligaste proteinopatierna vid primära kognitiva sjukdomar, vilket möjliggör mer exakt diagnostik och identifiering av kopatologier. Detta banar väg för precisionsmedicin, där behandling och uppföljning skräddarsys efter varje patients sjukdomsprofil. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Sebastian Palmqvist har erhållit föreläsar-/konsultarvode från Bioarctic, Danaher, Eisai, Eli Lilly, Novo Nordisk och Roche. Michael Schöll har erhållit föreläsar-/konsultarvode från Arvkor, Bioarctic, Gates Ventures, Eli Lilly, Novo Nordisk, Ribocure, Roche och Triolabs och är medgrundare av och aktieägare i Centile Bioscience. Katarina Nägga har erhållit föreläsar-/konsultarvode från Bioarctic och Biogen. Niklas Mattsson-Carlsson har erhållit föreläsar-/konsultarvode från Biogen, Bioarctic, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk och Owkin. Henrik Zetterberg är medgrundare av och aktieägare i företaget Brain Biomarker Solutions in Gothenburg AB (BBS) vid GU Ventures (Göteborgs universitets helägda holdingbolag som förvaltas av GU och ägs av staten; BBS förvaltar hybridom utvecklade vid Göteborgs universitet men har inga produkter på marknaden), har styrelseuppdrag för Scandibio och Cerimmune Therapeutics, som utvecklar potentiella läkemedel mot Alzheimers sjukdom men inte har produkter på marknaden, samt har erhållit föreläsar-/konsultarvode från Alector, Alzecure, Alzinova, Alzpath, Apellis, Bioarctic, Biogen, Cognito Therapeutics, Denali, Eisai, Eli Lilly, Enigma, Fujirebio, Labcorp, Merck Sharp & Dohme, Merry Life, Novo Nordisk, Optoceutics, Medix Biochemica, Quanterix, Red Abbey Labs, Remynd, Roche, Siemens Healthineers, Triplet Therapeutics och Web MD.

Citera: Läkartidningen. 2026;123:25165

REFERENSER

1. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer disease centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(4):266-73.
2. Palmqvist S, Tideman P, Mattsson-Carlsson N, et al. Blood biomarkers to detect Alzheimer disease in primary care and secondary care. *JAMA*. 2024;332(15):1245-57.
3. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20(8):5143-69.
4. Simuni T, Chahine LM, Poston K, et al. A biological definition of neuronal α -synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol*. 2024;23(2):178-90.
5. Palmqvist S, Janelidze S, Quiróz YT, et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*. 2020;324(8):772-81.
6. Mattsson-Carlsson N, Janelidze S, Bateman RJ, et al. Soluble P-tau217 reflects amyloid and tau pathology and mediates the association of amyloid with tau. *EMBO Mol Med*. 2021;13(6):e14022.
7. 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(4):1085-95.
8. Pahlke S, Kahale LA, Mahinrad S, et al. Blood-based biomarkers for detecting Alzheimer's disease pathology in cognitively impaired individuals within specialized care settings: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2025;21(11):e70828.
9. Palmqvist S, Warmenhoven N, Anastasi F, et al. Plasma phospho-tau217 for Alzheimer's disease diagnosis in primary and secondary care using a fully automated platform. *Nat Med*. 2025;31(6):2036-43.
10. Palmqvist S, Whitson HE, Allen LA, et al. Alzheimer's Association clinical practice guideline on the use of blood-based biomarkers in the diagnostic workup of suspected Alzheimer's disease within specialized care settings. *Alzheimers Dement*. 2025;21(7):e70535.
11. Ashton NJ, Janelidze S, Mattsson-Carlsson N, et al. Differential roles of A β 42/40, p-tau231 and p-tau217 for Alzheimer's trial selection and disease monitoring. *Nat Med*. 2022;28:2555-62.
12. Tideman P, Karlsson L, Strandberg O, et al. Primary care detection of Alzheimer's disease using a self-administered digital cognitive test and blood biomarkers. *Nat Med*. 2025;31:4131-9.
13. Leuzy A, Heeman F, Bosch I, et al. REAL AD - Validation of a realistic screening approach for early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2024;20(11):8172-82.
14. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
15. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-27.
16. Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2017;13:325-73.
17. Salvadó G, Janelidze S, Bali D, et al; ADNI, ALFA, and PREVENT-AD Study Groups. Plasma phosphorylated tau 217 to identify preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2025;82(11):1122-34. Erratum: Epub 17 nov 2025. doi: 10.1001/jama-neurol.2025.4658.
18. Horie K, Salvadó G, Koppiseti RK, et al. Plasma MTBR-tau243 biomarker identifies tau tangle pathology in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2025;31(6):2044-53.
19. Horie K, Salvadó G, Barthélemy NR, et al. CSF MTBR-tau243 is a specific biomarker of tau tangle pathology in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2023;29(8):1954-63.
20. Palmqvist S, Rossi M, Hall S, et al. Cognitive effects of Lewy body pathology in clinically unimpaired individuals. *Nat Med*. 2023;29(8):1971-8.
21. Iranzo A, Mammarella A, Muñoz-Lopez A, et al. Misfolded α -synuclein assessment in skin and CSF by RT-QuIC in isolated REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2023;100(18):e1944-54.
22. Chatterjee M, Özdemir S, Fritz C, et al. Plasma extracellular vesicle tau and TDP-43 as diagnostic biomarkers in FTD and ALS. *Nat Med*. 2024;30:1771-83.
23. Brum WS, Ashton NJ, Simrén J, et al. Biological variation estimates of Alzheimer's disease plasma biomarkers in healthy individuals. *Alzheimers Dement*. 2024;20(2):1284-97.

SUMMARY

New blood-based biomarkers for Alzheimer's disease

Blood-based biomarkers, particularly plasma p-tau217, have rapidly improved the detection of Alzheimer's disease pathology and can in some settings replace cerebrospinal fluid analysis or amyloid PET in clinical diagnostics. Clinically available assays now achieve high accuracy, especially when using a two-cutoff approach that classifies results as negative, intermediate, or positive, thereby supporting their use for confirming or ruling out disease. Implementation is likely to be straightforward in specialized clinics but more challenging in settings without prior biomarker experience or access to confirmatory testing for intermediate results, such as primary care.