

WETENSCHAPPELIJK ARTIKEL

Bloedbiomarkers voor de ziekte van Alzheimer: de klinische waarde op de geheugenpoli

Marleen Kloppenburg-Lagendijk¹, Ymkje Huitema², Argonde van Harten^{3,4},
Liesbeth Hempenius¹, Nicolaas Verwey⁵

Samenvatting

Inleiding. Door de opkomst van zeer gevoelige analysetechnieken zijn biomarkers voor de ziekte van Alzheimer meetbaar in het bloed. In deze literatuurstudie bespreken we de diagnostische waarde hiervan aan de hand van recente studies.

Methode. Er is op systematische wijze in Embase, Pubmed, Web of Science, Cochrane Central en Google Scholar gezocht naar studies gepubliceerd vanaf 2021, met de zoektermen 'ziekte van Alzheimer', 'bloedbiomarkers' en 'geheugenpoli'.

Resultaten. Op basis van de 11 geïncludeerde studies blijken pTau181, pTau217, NfL en GFAP klinisch relevant (diagnostische waarde, AUC > 0.7) als bloedbiomarker.

Conclusies. Vanwege voldoende tot zeer hoge diagnostische waarde zouden bepaalde bloed biomarkers klinisch relevant kunnen zijn voor diagnostiek in een geheugenpoli-setting. Echter, deze conclusie is gebaseerd op slechts 11 studies, wat betekent dat er meer onderzoek nodig is in representatieve populaties op geheugenpoli's.

Trefwoorden: bloedbiomarkers, ziekte van Alzheimer, geheugenpoli

1 Afdeling Geriatrie, Geheugenpolikliniek, Frisius Medisch Centrum, locatie Leeuwarden.

2 Kennis- en Informatie Centrum, Frisius Medisch Centrum, locatie Leeuwarden.

3 Afdeling Neurologie, Alzheimer Centrum Amsterdam, Amsterdam UMC.

4 Amsterdam Neuroscience, Vrije University Amsterdam.

5 Afdeling Neurologie, Geheugenpolikliniek, Frisius Medisch Centrum, locatie Leeuwarden.

Corresponderend auteur: marleen.lagendijk@frisiusmc.nl.

The Clinical Applicability of Blood Biomarkers for Alzheimer's disease in the Memory Clinic

Marleen Kloppenburg-Lagendijk¹, Ymkje Huitema², Argonde van Harten^{3,4}, Liesbeth Hempenius¹, Nicolaas Verwey⁵

Abstract

Background. The development of highly sensitive assays has enabled the detection of biomarkers of Alzheimer's disease in blood. In this literature review, we discuss their clinical applicability based on recent studies.

Methods. A systematic search was conducted across Embase, Pubmed, Web of Science, Cochrane Central, and Google Scholar for studies published since 2021, using the search terms 'Alzheimer's Disease', 'Blood Biomarkers' and 'Memory Clinic'.

Results. Based on the 11 included studies, pTau181, pTau217, NfL and GFAP appear to be clinically relevant (diagnostic value, AUC > 0.7) as blood biomarker.

Conclusions. Multiple blood biomarkers appear to be clinically relevant for diagnostics in a memory clinic setting. However, this conclusion is based on just 11 studies, highlighting the need for further research in real-world populations within memory clinics.

Keywords: Blood biomarkers, Alzheimer's disease, Memory clinic

1 Department of Geriatrics, Memory Outpatient Clinic, Frisius Medical Center, Leeuwarden.

2 Knowledge and Information Center, Frisius Medical Center, Leeuwarden.

3 Department of Neurology, Alzheimer Center Amsterdam, Amsterdam UMC.

4 Amsterdam Neuroscience, VU University Amsterdam.

5 Department of Neurology, Memory Outpatient Clinic, Frisius Medical Center, Leeuwarden.

Corresponding author: marleen.lagendijk@frisiusmc.nl.

Inleiding

De ziekte van Alzheimer (AD) is de meest voorkomende oorzaak van dementie.¹ Voor het stellen van de diagnose dementie zijn klinische criteria leidend. Deze omvatten een stoornis in ten minste twee cognitieve domeinen, progressief over tijd en met interferentie in het dagelijks leven. Dit kan onderzocht worden middels een uitgebreide anamnese/heteroanamnese, een cognitieve screening (eventueel aangevuld met een neuropsychologisch onderzoek), een lichamelijk onderzoek en een bloedonderzoek (om overige oorzaken van cognitieve problematiek uit te sluiten). Dementie kan veroorzaakt worden door verschillende ziektebeelden waaronder AD.¹

Er wordt dus onderscheid gemaakt tussen enerzijds “dementie door de ziekte van Alzheimer” en anderzijds “de ziekte van Alzheimer”. Patiënten met AD voldoen niet per definitie aan de criteria voor dementie, immers AD kan al 20 jaar voor symptomen aanwezig zijn zonder dat er klinisch dementie aanwezig is.² De kenmerkende pathologie voor AD is vaak al jaren aanwezig alvorens dit zich uit in de vorm van dementie.³

De gouden standaard voor de diagnose AD is neuropathologisch onderzoek, welke alleen post mortem verkregen kan worden. Macroscopisch wordt AD gekenmerkt door (regionale) atrofie en microscopisch door amyloid beta (A β) plaques en tau-tangles (Tau/PTau). Deze neuropathologische kenmerken kunnen in de ziekenhuiszorg aangetoond worden middels aanvullend onderzoek. A β en Tau kunnen indirect bepaald worden via liquoronderzoek en met een PiB-PET-scan (Pittsburgh compound B Positron emission tomography). De uitgesproken mesiotemporale/pariëtale atrofie is zichtbaar met beeldvormend onderzoek (CT-H en MRI-H).^{4,5} Hiermee kan de klinische diagnose dementie door AD worden ondersteund. Paradoxaal komt de klinische diagnose AD niet altijd overeen met de onderliggende neuropathologische diagnose. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat diagnostiek naar AD op basis van klinische criteria in 13 tot 29% van de gevallen niet overeenkomt met de postmortale AD diagnose.⁶

Recent zijn er zeer gevoelige analysetechnieken ontwikkeld die biomarkers voor AD kunnen meten in het bloed. Middels enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa), single-molecule array (SIMOA) en de chemiluminescent enzyme immunoassay (Lumipulse) kunnen A β en PTau bepaald worden (zoals eerder genoemd de neuropathologische kenmerken van AD). Verder kunnen glial fibrillary acidic protein (GFAP) en neurofilament-light (NfL) in bloed gemeten worden. Dit zijn biomarkers die gebruikt kunnen worden bij de diagnostiek naar AD.⁷⁻⁹ De biomarkers GFAP en NfL zijn beiden niet specifiek voor AD. GFAP is een bloedbiomarker betrokken bij neuro-inflammatie.¹⁰ NfL is verhoogd bij diverse neurodegeneratieve aandoeningen, zoals vasculaire-, frontotemporale- en AD dementie.¹¹ Wij zijn geïnteresseerd in de klinische toepassing hiervan.

In deze literatuurstudie bespreken we de diagnostische waarde van de zojuist genoemde bloed biomarkers in de klinische praktijk op de geheugenpoli's.¹² De vraag die voorligt is: kunnen deze biomarkers de klinische diagnose dementie o.b.v. AD ondersteunen?^{8,13}

Methode

Zoekstrategieën, studieselectie en data-extractie

In deze literatuurstudie is gezocht naar studies waarin de reguliere diagnostiek naar dementie o.b.v. AD op de geheugenpoli vergeleken werd met één of meerdere bloedbiomarkers (pTau, tTau, A β 40, A β 42, NfL en GFAP).

In samenwerking met een informatiespecialist van het Kennis- en Informatiecentrum van het Frisius Medisch Centrum, locatie Leeuwarden, zijn zoekstrategieën ontwikkeld voor Embase, Pubmed, Web of Science, Cochrane Central en Google Scholar. Op 13 november 2024 is gezocht met (gestandaardiseerde) trefwoorden voor de termen 'Alzheimer', 'bloedbiomarkers', 'geheugenpoli/secundaire- en tertiaire zorg/klinische setting', 'cognitieve- en neurologische diagnostiek/MRI/PET/lumbaalpunctie' en 'sensitiviteit/specificiteit/ROC/AUC'.

Alleen studies gepubliceerd vanaf 2021 werden geïnccludeerd, dit vanwege de snelle ontwikkelingen op dit gebied. Daarnaast is er recent een review verschenen¹³ over de toepassing van bloedbiomarkers in de klinische praktijk.

Exclusiecriteria waren: andere neurodegeneratieve aandoeningen dan AD, andere setting dan de geheugenpoli, diagnose alleen op basis van liquor of PET, andere bloedbiomarkers dan tau, A β , GFAP of NfL, expert opinions, editorials, systematic reviews en case-series.

De gevonden artikelen zijn met een vooraf opgesteld screeningsformulier door 1 onderzoeker beoordeeld in het programma Rayyan.¹⁴ op titel en samenvatting en vervolgens zijn de volledige artikelen beoordeeld. Bij twijfel volgde overleg met de onderzoeksgroep.

Data-extractie is gedaan door 1 onderzoeker (MK) aan de hand van een vooraf opgesteld data-extractie formulier. Data zijn verzameld over auteur, land, publicatiejaar, studiedesign, patiënt karakteristieken (leeftijd, geslacht, subgroepen), klinische diagnose/amyloid PET/liquor, bloedbiomarker en diagnostische waarden (sensitiviteit/specificiteit/ROC/AUC) van de bloedbiomarker.

Kwaliteitsbeoordeling

Met de QUADAS-2¹⁵ is de kwaliteit van de studies beoordeeld. Een hoge kwaliteit werd toegekend wanneer alle deelnemers, dus ook de cognitief gezonde deelnemers, uit de geheugenpoli-populatie kwamen, de exclusiecriteria minimaal waren en de bloedbiomarkeranalyse en de klinische diagnose onafhankelijk van elkaar geïnterpreteerd waren. De kwaliteit is beoordeeld door een onderzoeker (MK) en bij twijfel volgde overleg met de onderzoeksgroep.

Data analyse

Per bloedbiomarker is de data beschreven; een meta-analyse was niet mogelijk vanwege de beknopte beschrijving van de data in de artikelen.

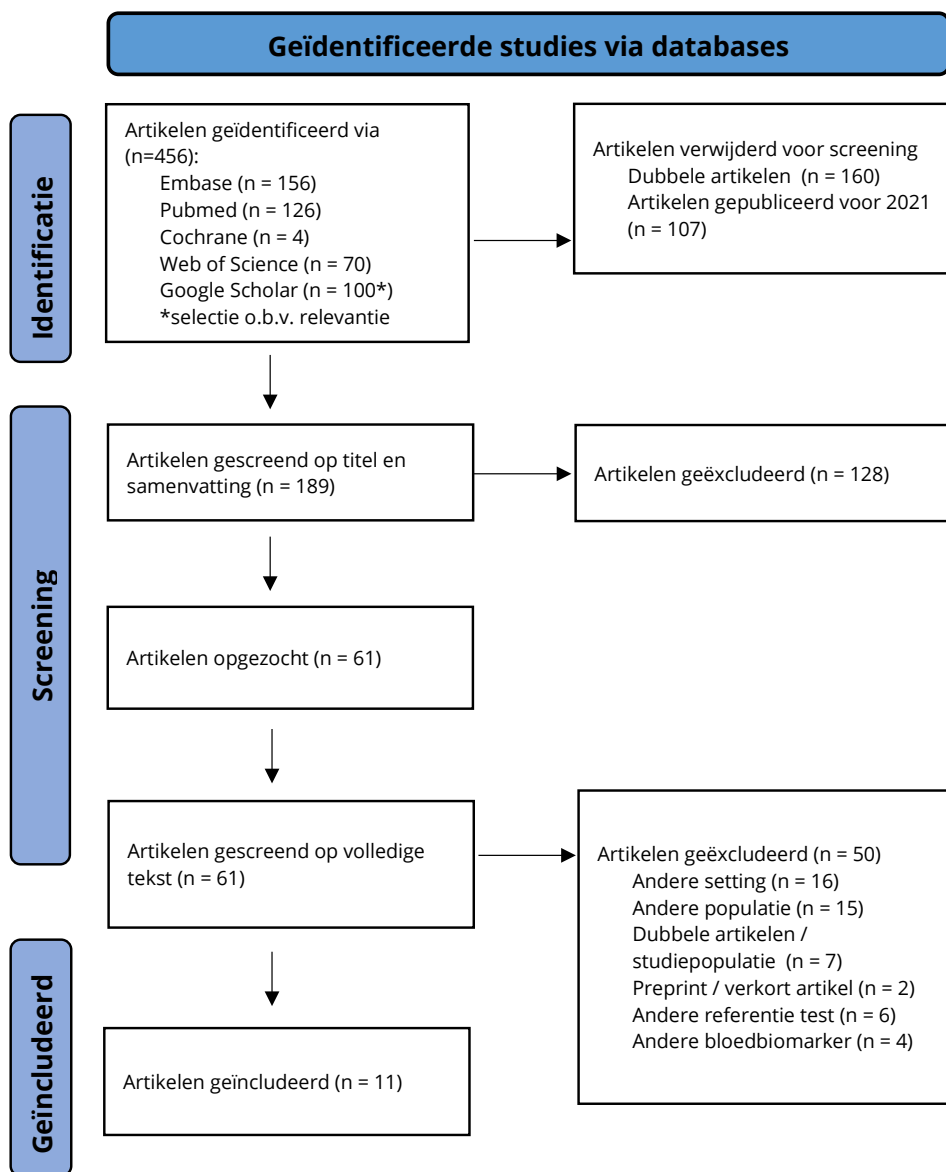
Resultaten

Zoekresultaten

De studieselectie is weergegeven in figuur 1. De zoekstrategie leverde 456 artikelen op. Na het verwijderen van 160 duplicaten en 107 artikelen gepubliceerd voor 2021 bleven er 189 artikelen over. Deze zijn beoordeeld op titel en samenvatting, waarna er 61 mogelijk geschikte artikelen zijn beoordeeld op basis van de gehele tekst. Elf artikelen voldeden aan de inclusiecriteria. Studies zijn om diverse redenen geëxcludeerd, zie hiervoor figuur 1.

Karakteristieken van de geïnccludeerde studies

Een overzicht van de geïnccludeerde studies staat in tabel 1. Het aantal deelnemers per studie liep uiteen van 50 tot 430.^{20,24} De gemiddelde leeftijd varieerde van 52 jaar tot 75 jaar^{17, 23} Zes van de elf studies zijn gepubliceerd in de afgelopen twee jaar, namelijk in 2023 en 2024.^{16,17,19-21,25} De studies komen uit diverse landen, namelijk Spanje, Italië, Pakistan, China, Duitsland en de Verenigde Staten. Bij drie studies werd AD gediagnosticeerd op basis van nationale of internationale criteria voor AD-diagnostiek en consensus door experts, neurologen of meerdere disciplines,^{18,23,26} bij vier studies alleen op basis van klinische criteria voor AD diagnostiek,^{16,21,22,25} bij twee studies alleen op basis van consensus^{19,24} en bij twee studies werd de diagnostisering van AD niet nader toegelicht.^{17,20} Er was veel variatie in exclusiecriteria. Enkele exclusiecriteria waren psychiatrische aandoeningen, ernstige orgaaninsufficiëntie en neurologische aandoeningen zoals TIA/CVA na de start van cognitieve klachten, hersentumor en ernstige hersenschade. Bij drie studies waren geen exclusiecriteria beschreven.^{19,20,26} Voor de analyse van de bloedbiomarkers gebruikte een studie Elisa,¹⁶ 6 studies Simoa^{18,22-26} en drie studies Lumipulse.^{17,19,21}



Figuur 1 PRISMA flow diagram van de studieselectie

Tabel 1 Overzicht van de geïncludeerde studies

Auteur (jaar)	Land	Design	Bloed biomarker (assay)	Aantal / leeftijd, gemiddeld (SD)	Aantal vrouw (%)	Diagnose MCI of AD (Indien beschreven: richtlijn; diagnostisch onderzoek; definitie)
Ahmed e.a. (2023) [16]	Pakistan	Multicenter matched case control	A β 42, NfL, pTau181, (Elisa)	CG: 28 / 66.18 (10.26) AD: 28 / 68.11 (11.75)	CG: 14 (50) AD: 19 (68)	NIA-AA / DSM-V; NPO, MMSE, bloedonderzoek, MRI op indicatie; waarschijnlijke AD of Alzheimer's Clinical Syndrome, waarvan 12 MCI en 16 SCI.
Arranz e.a. (2024) [17]	Spanje	Case control	pTau 181, pTau217 (Lumipulse)	CG: 66 / 57 (12) MCI: 130 / 73 (11) AD: 50 / 75 (9)*	CG: 46 (70) MCI: 77 (59) AD: 57 (61)*	NPO, neurologisch onderzoek, lumbaalpunctie; A β + in liquor.
Baiardi e.a. (2022) [18]	Italië	Case control	NfL, GFAP, pTau 181 (Simoa)	CG: 60 / 61.7 (4.9) AD: 97 / 67.8 (9.3)	CG: 26 (43.3) AD: 54 (55.7)	Internationale criteria voor AD diagnostiek met expert consensus; NPO, beeldvorming, lumbaalpunctie.
Cano e.a. (2024) [19]	Spanje	Cohort	pTau181 (Lumipulse)	CG: 43 / 72.4 (9.4)^ AD: 43 / 72.4 (9.4)^	59.7% ^	Multidisciplinaire consensus; NPO, lumbaalpunctie.
Cecchetti e.a. (2024) [20]	Italië	Cohort	pTau181, pTau217, A β 42/40 (Lumipulse)	MCI: 23 / 73.07 (6.84) AD: 27 / 70.9 (7.32)	MCI: 10 (43.5) AD: 12 (44.4)	NPO, neurologisch onderzoek, bloedonderzoek, lumbaalpunctie, CT of MRI, F-FDG PET of DaT-scan op indicatie.
Fang e.a. (2024) [21]	China	Cohort	NfL, GFAP (Lumipulse)	CG: 85 / 65.6 (5.3) AD: 52 / 67.5 (8.0)	CG: 44 AD: 28	CCMD-3 / NIA-AA. Neurologisch onderzoek, MMSE, MRI.
Gerards e.a. (2022) [22]	Duitsland	Cohort	A β 40, A β 42, NfL, pTau181, tTau, A β 42/40 (Simoa)	CG: 33 / 63.1 (9.6) MCI: 57 / 69.1 (9.7) AD: 54 / 74.3 (8.2)	CG: 21 (63.6) MCI: 24 (42.1) AD: 30 (55.6)	NIA-AA. NPO, MMSE, geriatrich onderzoek, bloedonderzoek, MRI, lumbaalpunctie op indicatie (AD: n=31; MCI: n=17).
Illan-Gala e.a. (2021) [23]	Verenigde Staten	Case control	NfL, tTau (Simoa)	CG: 55 / 52.2 (13) AD: 43 / 65.2 (10)	CG: 30 (55) AD: 27 (63)	IWG-2 en multidisciplinaire consensus; NPO, geriatrich onderzoek, bloedonderzoek, MRI, amyloid PET (n=18) of lumbaalpunctie op indicatie en neuropathologisch onderzoek (n=12).

Auteur (jaar)	Land	Design	Bloed biomarker (assay)	Aantal / leeftijd, gemiddeld (SD)	Aantal vrouw (%)	Diagnose MCI of AD (Indien beschreven: richtlijn; diagnostisch onderzoek; definitie)
Jiao e.a. (2021) [24]	China	Matched case control	NfL, tTau (Simoa)	CG: 153 / 64.5 (8.2) AD: 277 / 65.11 (10.6)	CG: 99 (65) AD: 172 (62)	Consensus van neurologen. NPO, CT of MRI, lumbaalpunctie op vrijwillige basis (n=89).
Sarto e.a. (2023) [25]	Spanje	Case control	NfL, GFAP, pTau181 (Simoa)	CG: 36 / 61.7 (8.2) AD: 119 / 68.2 (6.1)	CG: 28 (78) AD: 73 (61)	Criteria (2023) voor AD diagnostiek. NPO, geriatisch onderzoek, beeldvorming, DaT-scan op indicatie en lumbaalpunctie onder 75 jaar en Amyloid PET op indicatie (CG: n=36; AD: n=119); patiënten met MCI of AD met Aβ+ in liquor.
Wu e.a. (2021) [26]	China	Case control	pTau181, (Simoa)	CG: 121 / 69.3 (7.1) MCI: 148 / 69.7 (8.8) AD: 159 / 66.9 (9.9)	CG: 76 (62.8) MCI: 80 (54.1) AD: 91 (57.2)	NINCDS-ADRDA en multidisciplinaire consensus; NPO, klinisch onderzoek; MCI is amnestisch.

* Alleen data over de gehele dementiegroep, waarvan 53% AD.

^ Alleen data van gehele cohort (n=991) beschikbaar.

Afkortingen: NIA-AA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association. DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vijfde editie. CCMD-3: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders, derde editie. IWG-2: International Working Group 2 Criteria for Alzheimer's disease diagnosis. NINCDS-ADRA: United States National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association. CG: Cognitief gezond. MCI: Mild Cognitive Impairment / Milde cognitieve klachten. AD: Alzheimer dementie. SCI: Subjective Cognitive Impairment / Subjectieve cognitieve klachten. MMSE: Mini-mental state examination. NPO: Neuropsychologisch onderzoek. DaT-scan: Dopamine Transporter scan. ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay. Simoa: single molecule enzyme-linked immunosorbent assay. Lumipulse: chemiluminescent enzyme immunoassay. Aβ: Amyloïd Beta. NfL: Neurofilament light. pTau / tTau: tau tangles. GFAP: glial fibrillary acidic protein.

Kwaliteit van de studies

Tien studies diagnosticeerden AD met behulp van een neuropsychologisch onderzoek.^{16-20, 22-26} Bij zes studies werd bij elke patiënt ook een MRI- of CT-scan van de hersenen gedaan^{18,20-22,24,25} en bij twee studies alleen als hiervoor een indicatie was.^{16,23} Bij drie studies werd een klinische diagnose gesteld zonder liquoronderzoek of amyloid PET-scan.^{16,21,26}

Bij vier studies werd bij elke patiënt liquoronderzoek gedaan¹⁷⁻²⁰ en bij drie studies alleen als hiervoor een indicatie was.²²⁻²⁴ Bij een studie is bij alle deelnemers een liquoronderzoek of amyloid PET-scan gedaan.²⁵ Bij een studie werd op indicatie een amyloid PET-scan gedaan en bij een aantal deelnemers post mortem onderzoek.²³ Zeven studies hadden een case-control design, waarbij vijf studies de cognitief gezonde deelnemers buiten de geheugenpoli hadden geworven.^{16-18,23,26} Bij een studie waren de deelnemers op leeftijd gepaard¹⁶ en bij een andere studie op leeftijd en geslacht.²⁴ Blindering voor de interpretatie van zowel de bloedbiomarkers als de klinische diagnose was veelal niet beschreven in de artikelen. Bij een studie was blindering beschreven bij de interpretatie van de bloedbiomarkers²⁴ en bij vijf studies voor de klinische diagnose.^{16,22-25} Het bloed voor bepaling van de biomarkers werd bij drie studies op dezelfde dag afgenomen als de reguliere diagnostiek,^{17,19,22} bij de andere studies is dit niet beschreven.

Data analyse

Van de elf geïnccludeerde studies hebben acht studies pTau181 gemeten, zeven studies NfL, vijf studies A β 42, A β 40 en/of de A β 42/40 ratio, drie studies tTau, drie studies GFAP en twee studies pTau217. Per bloedbiomarker volgt een beschrijving van de gevonden diagnostische waarde met een betrouwbaarheidsinterval indien die in het artikel werd beschreven. In de studies werd op de geheugenpoli's, met reguliere diagnostiek, geclassificeerd in cognitief gezond inclusief subjectieve cognitieve klachten, milde cognitieve klachten of AD. Vervolgens werd er gemeten in welke mate de bloedbiomarker kon differentiëren tussen deze groepen. Deze diagnostische waarde is weergegeven in een Area Under the Curve (AUC). De AUC is het gebied onder de ROC-curve waarbij de sensitiviteit tegen 1- de specificiteit wordt afgezet langs diverse afkapwaarden. Een AUC van 1 zou veronderstellen dat de bloedbiomarker net zo goed kan differentiëren tussen de groepen als de reguliere diagnostiek op de geheugenpoli.¹² Een AUC boven 0.7 kan worden beschouwd als klinisch relevant.²⁷

Differentiatie tussen cognitief gezond en AD

Tien studies hebben naar de differentiatie tussen cognitief gezonde deelnemers of deelnemers met subjectieve cognitieve klachten en deelnemers met AD gekeken, deze data is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2 AUC (met indien beschikbaar het betrouwbaarheidsinterval) per studie per bloedbiomarker voor differentiatie tussen cognitief gezond en AD.

Bloedbiomarkers								
Auteur (jaar)	A β 40	A β 42	A β 42/40	NfL	GFAP	pTau181	pTau217	tTau
Ahmed e.a. (2023) [16]		0.619 (0.470–0.769)		0.735*		0.717 (0.577–0.858)		
Arranz e.a. (2024) [17]			0.94* (0.9–0.98)			0.95* (0.91–0.98)	0.97* (0.94–1.00)	
Baiardi e.a. (2022) [18]				0.908*	0.939*	0.971*		
Cano e.a. (2024) [19]						0.98* (0.97–1.00)		
Fang e.a. (2024) [21]				0.708 (0.619–0.798)	0.928* (0.886–0.971)			
Gerards e.a. (2022) [22]	0.64	0.55	0.67	0.81*		0.85*		0.57
Illan-Gala e.a. (2021) [23]				0.94* (0.89–0.98)				0.56 (0.44–0.68)
Jiao e.a. (2021) [24]				0.85* (0.81–0.89)				0.73 (0.68–0.78)
Sarto e.a. (2023) [25]				0.75*	0.85*	0.96*		
Wu e.a. (2021) [26]						0.885* (0.846–0.924)		

* Klinische relevante waarde (AUC>0.7), indien aanwezige 95% BI 0.7 niet omvat.

Afkortingen: A β : Amyloid Beta. NfL: Neurofilament light. pTau / tTau: tau tangles. GFAP: glial fibrillary acidic protein.

- **Bloedbiomarker tTau, pTau181 en pTau217.** In drie studies werd een laag gemiddelde diagnostische waarde van tTau beschreven (AUC 0.56 (95% BI 0.44-0.68), 0.57 en 0.73 (95% BI 0.68-0.78)).^{23,22,24} Bij zeven studies is naar pTau181 gekeken, waarbij een variatie van gemiddeld tot hoge diagnostische waarde werd beschreven (AUC 0.717 (95% BI 0.577-0.858) tot 0.96).^{16,25} Bij de enige gevonden studie over pTau217 werd een zeer hoge diagnostische waarde gevonden (AUC 0.97 (95% BI 0.94-1.00)).¹⁷
- **Bloedbiomarker Aβ40, Aβ42 en de Aβ42/40 ratio.** In twee studies werd een lage diagnostische waarde van Aβ42 beschreven (AUC 0.55 en 0.619 (95% BI 0.470-0.769)).^{16,22} De diagnostische waarde van Aβ40 was bij de enige gevonden studie laag (AUC 0.64).²² Bij twee studies was naar de ratio Aβ42/40 gekeken, waarbij tussen beide studies een groot verschil in diagnostische waarde werd gezien (AUC 0.67 resp. 0.94 (95% BI 0.9-0.98)).^{17,22}
- **Bloedbiomarker NfL.** In zeven studies werd de diagnostische waarde van NfL beschreven, deze varieerde van gemiddeld tot hoog (AUC 0.708 (95% BI 0.619-0.798) tot 0.94 (95% BI 0.89-0.98)).^{21,23}
- **Bloedbiomarker GFAP.** Bij drie studies is naar GFAP gekeken, waarbij allen een hoge diagnostische waarde beschreven (AUC 0.85, 0.928 (95% BI 0.886-0.971) en 0.939).^{25,21,18}

Differentiatie tussen milde cognitieve klachten en AD

Drie studies keken naar de differentiatie tussen deelnemers met milde cognitieve klachten en deelnemers met AD, deze data zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3 AUC (met indien beschikbaar het betrouwbaarheidsinterval) per studie per bloedbiomarker voor differentiatie tussen milde cognitieve klachten en AD.

Bloedbiomarkers							
Auteur (jaar)	Aβ40	Aβ42	NfL	pTau181	pTau217	tTau	Aβ42/40
Cecchetti e.a. (2024) [22]				0.689 (0.531-0.828)	0.717 (0.567-0.847)		0.599 (0.438-0.754)
Gerards e.a. (2022) [24]	0.57	0.54	0.72*	0.69		0.54	0.53
Wu e.a. (2021) [28]				0.719 (0.661-0.776)			

* klinische relevante waarde (AUC>0.7), indien aanwezige 95% BI 0.7 niet omvat.

Afkortingen: Aβ: Amyloïd Beta. NfL: Neurofilament light. pTau / tTau: tau tangles.

GFAP: glial fibrillary acidic protein.

- *Bloedbiomarker tTau, pTau181 en pTau217.* De diagnostische waarde van tTau was bij de enige gevonden studie laag (AUC 0.54).²² In drie studies werd de diagnostische waarde van pTau181 beschreven, deze waren allen laag gemiddeld (AUC 0.689 (95% BI 0.531-0.828), 0.69 en 0.719.^{20,22,26} De diagnostische waarde van pTau217 was bij de enige gevonden studie gemiddeld (AUC 0.717 (95% BI 0.567-0.847)).²⁰
- *Bloedbiomarker Aβ40, Aβ42 en de Aβ42/40 ratio.* Een studie beschreef een lage diagnostische waarde van Aβ40 en Aβ42 (AUC resp. 0.57 en 0.54).²² Twee studies beschreven een lage diagnostische waarde van de Aβ42/40 ratio (AUC 0.53 en 0.599 (95% BI 0.438-0.754)).^{22,20}
- *Bloedbiomarker NfL.* De diagnostische waarde van NfL was bij de enige gevonden studie gemiddeld (AUC 0.72).²²

Conclusie van de resultaten

Bij het onderscheid tussen cognitief gezond en AD laten pTau217, pTau181, NfL en GFAP veelal hoge diagnostische waarden zien, waarbij dit bij pTau181 hoger was als er ondersteuning was van liquoronderzoek of een PiB-pet in de referentiegroep.^{17-19,25} Een lage diagnostische waarde werd gevonden voor tTau, Aβ40 en Aβ42. Twijfel heerst t.a.v. de diagnostische waarde bij het gebruik van de Aβ42/40 ratio, hier is te weinig onderzoek naar gedaan. Bij het onderscheid tussen milde cognitieve klachten en AD hebben alle bloedbiomarkers een lage tot gemiddelde diagnostische waarde.

Discussie

We hebben in deze review een systematische analyse verricht van recente literatuur over de diagnostische waarde van bloedbiomarkers voor AD om de klinische diagnose dementie door AD te ondersteunen op de geheugenpoli.

Bloedbiomarker tTau, pTau181 en pTau217

Onze bevindingen zijn in lijn met eerdere publicaties; pTau181 differentieert beter tussen cognitief gezond en dementie door AD ten opzichte van tTau.²⁸ De biomarkers pTau181, pTau217 en tTau blijken in het bloed verhoogd te zijn bij dementie door AD, maar ook al in het stadium met milde cognitieve klachten.²⁸ Over de toepassing van tTau als diagnostische bloedbiomarker zijn de meningen verdeeld, al suggereren onderzoekers dat tTau met een gevoelige analysetechniek van grote waarde kan zijn in het diagnostisch proces.²⁹ De studies in onze literatuurstudie over tTau maakten allemaal gebruik van de Simoa, die mogelijk de minimale concentratieverschillen in de studies niet heeft kunnen aantonen.²²⁻²⁴ Recente gegevens duiden erop dat pTau217 de meest accurate bloedbiomarker voor diagnostiek bij mensen met cognitieve klachten is.^{30,31} pTau181 heeft een lagere diagnostische waarde t.o.v. pTau217,

wel is het in de praktijk mogelijk makkelijker te bepalen door de hogere concentraties in het bloed, waardoor ook minder gevoelige testen een concentratieverandering kunnen aantonen.³²

Bloedbiomarker A β 40, A β 42 en de A β 42/40 ratio.

Er werd bij de twee studies met betrekking tot de A β 42/40 ratio een opvallend verschil gezien in de diagnostische waarde. In de studie met een hoge diagnostische waarde werd een selectie gemaakt m.b.v. A β gemeten in liquor.¹⁷ De A β status in liquor heeft een sterke correlatie met de A β status in bloed, waardoor de diagnostische waarde mogelijk hoger uitvalt wanneer liquor als ondersteuning gebruikt wordt voor de klinische diagnose.

Tevens was er een verschil in gebruik van laboratorium testen, waarbij de studies met de lage diagnostische waarden Elisa of Simoa gebruikten, terwijl de studie met een hoge diagnostische waarde de zeer gevoelige Lumipulse gebruikte.^{16,17,22} Bekend is dat A β in het bloed slechts een minimale concentratie verandering bij AD laat zien, waardoor alleen zeer gevoelige testen deze verandering kunnen aantonen.^{7,32} Echter, eerder onderzoek toonde aan dat de accumulatie van A β al decennia voordat de eerste symptomen van AD zich openbaren begint³³

Bloedbiomarker NfL

De gevonden variatie in diagnostische waarden kan mogelijk verklaard worden door de in- en exclusiecriteria van de studies met de laagste diagnostische waarden. Een studie had mensen met milde cognitieve klachten en subjectieve cognitieve klachten in de klinische AD groep.¹⁶ In een andere studie werden mensen met ernstige dementie geëxcludeerd.²⁵ Een derde studie hanteerde uitgebreide exclusiecriteria met o.a. diabetes mellitus, een bekende risicofactor voor AD.²¹ Verder kan deze variatie mogelijk komen doordat de studies met de hoogste diagnostische waarde cognitief gezonde deelnemers geworven hadden buiten de geheugenpoli met een lage gemiddelde leeftijd van 52 en ruim 61 jaar,^{18,23} waardoor de uitersten werden vergroot. Dat NfL van meerwaarde kan zijn bij de diagnostiek, blijkt uit een recente review waarin een significant verschil van NfL in bloed tussen de groepen cognitief gezond, milde cognitieve klachten en dementie door AD werd beschreven.³⁴ NfL lijkt daarmee geschikt voor toepassing in de klinische praktijk om bij te dragen aan differentiatie tussen de verschillende syndromen van AD.

Bloedbiomarker GFAP

Al hebben we maar weinig studies kunnen vinden over GFAP, toch lijkt deze bloedbiomarker van diagnostische waarde. In een recente review is beschreven dat de concentratie van GFAP in bloed significant verschillend is tussen de groepen cognitief gezond en milde cognitieve klachten. Dit werd ook gezien tussen cognitief gezonde

individuen en AD patiënten, maar niet tussen individuen met milde cognitieve klachten en AD patiënten.³⁵ Echter, GFAP is niet alleen bij AD, maar ook bij andere aandoeningen verhoogd, zoals bij hersentrauma, amyotrofische lateraal sclerose, multiple sclerose en andere vormen van dementie.⁸ De bloedbiomarker GFAP lijkt daarom klinisch minder relevant voor de differentiaal diagnostiek naar de oorzaak van dementie.⁸

Panel van bloedbiomarkers

Diverse onderzoekers suggereren dat een panel van bloedbiomarkers van hogere diagnostische waarde kan zijn dan individuele bloedbiomarkers.^{36,37} Zo blijkt de combinatie van pTau181, GFAP en NfL³⁸ en ook de combinatie met alleen NfL en GFAP klinisch zeer relevant.²¹

Beperkingen en sterke punten

In deze review is gekozen om de focus te leggen op studies die uitgevoerd zijn op de geheugenpoli. Het reguliere diagnostisch traject is in beperkte mate beschreven in de artikelen. Dit is anders dan in geselecteerde onderzoek cohorten waarin veelal wel data van liquor en amyloid-PET scan gebruikt worden ter bevestiging van de diagnose. In deze studies vindt er dus een shift plaats richting biologische diagnose, immers patiënten met een negatieve liquor en PET worden geëxcludeerd. In deze studies wordt overeenstemming gevonden tussen de diagnose dementie door AD en de bloedbiomarkers (wat de onderliggende pathologie weergeeft). Echter, onderzoek cohorten zijn veelal minder representatief voor de praktijk. Meer onderzoek is nodig om deze cohorten met elkaar te vergelijken.

Een andere beperking van de gevonden studies is dat er weinig geschreven is over beïnvloedende factoren. Uit diverse onderzoeken blijkt nierinsufficiëntie pTau, GFAP en NfL in bloed te verhogen, terwijl bij obesitas het tegenovergestelde wordt gezien.³⁹⁻⁴² Andere co-morbiditeiten die mogelijk invloed hebben zijn een hartinfarct, CVA en hypertensie.⁴⁰ Tevens beschreef een onderzoek dat bij gebruik van Sacubitril-Valsartan, A β 42 en de ratio A β 42/40 met 30% toenam in het bloed.⁴³

Een laatste beperking van deze literatuurstudie is dat de studieselectie door één onderzoeker is gedaan, waardoor mogelijk selectiebias is ontstaan. Wel hebben we een uitgebreide systematische zoekstrategie toegepast om zoveel mogelijk geschikte studies te vinden. Ondanks deze zoekstrategie hebben we maar weinig studies geïnccludeerd, waardoor de conclusies niet robuust te stellen zijn.

Toekomst

Momenteel zijn er in Nederland enkele studies gaande waarin wordt gekeken of de bloedbiomarkers GFAP, NfL, A β 42/40, pTau181 en pTau217 overeenkomen en/of invloed hebben op de klinische diagnose. Waarschijnlijk zullen deze bloedbiomarkers

meer ingezet gaan worden op de geheugenpoli's ter vergroting van de diagnostische zekerheid. In de toekomst, wanneer er bijvoorbeeld betere behandel mogelijkheden zijn, zou dit kunnen leiden tot een shift van een klinische diagnose naar een meer biologische diagnose. Met oog op de vergrijzing, de toegenomen zorgdruk en de zorgkosten zou een snelle, goedkope en eenvoudige manier van diagnostiek naar AD door inzet van bloedbiomarkers, als vervanger van liquoronderzoek en PiB-PET scans, uitkomst kunnen bieden. Tevens hebben bloedbiomarkers het potentieel om te helpen bij het voorspellen van de progressie en te differentiëren van andere neurodegeneratieve aandoeningen.^{32,44} Op basis van de huidige wetenschap worden bloedbiomarkers aanbevolen als extra test naast het volledige diagnostische traject op de geheugenpoli en alleen bij patiënten met een sterk vermoeden op dementie door AD.^{45,46} Door toename van comorbide pathologieën met de leeftijd, worden bloedbiomarkers met name aanbevolen bij patiënten onder de 70 jaar en zou toepassing boven de 70 jaar een individuele overweging moeten zijn.⁴⁷ Echter, ook vanuit het perspectief van de patiënt is meer onderzoek nodig.

Conclusie

Uit onze literatuurstudie blijkt dat de bloedbiomarkers pTau181, pTau217, NfL en GFAP potentieel klinisch relevant zijn in differentiatie tussen cognitief gezonde individuen en patiënten met dementie door AD op de geheugenpoli, terwijl de bloedbiomarkers Aβ42 en Aβ40 klinisch minder relevant lijken. Echter, meer onderzoek is nodig alvorens de bloedbiomarkers geïmplementeerd kunnen worden op de geheugenpoli.

Aandachtspunten bij toekomstig onderzoek zijn het vaststellen van gestandaardiseerde meetmethoden en het identificeren van beïnvloedende factoren om de betrouwbaarheid en reproduceerbaarheid te waarborgen, het opstellen van duidelijke richtlijnen voor het interpreteren van bloedbiomarkeranalyses voor diagnostiek naar AD en het toepassen ervan in de klinische praktijk.

Financiering

Er is geen gebruik gemaakt van financiering bij de totstandkoming van deze literatuurstudie.

Subsidies

NV heeft subsidie ontvangen van het Medisch Specialistisch Bedrijf - Vrijgevestigd Collectief Leeuwarden/Medisch Centrum Leeuwarden en is lid van het MODEM project (ZonMW #10510032120006).

Literatuur

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2024: Global changes in attitudes to dementia. Alzheimer's Disease International. 2024.
2. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):795-804. DOI: 10.1056/NEJMoa1202753.
3. Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol*. 2024;81(12):1304-11. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.3770.
4. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn dementie. 2024.
5. Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med*. 2021;27(6):954-63. DOI: 10.1038/s41591-021-01382-x.
6. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. 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):266–273. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31824b211b.
7. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, Carrillo MC, Mielke MM, Rabinovici GD, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2022;18(12):2669-86.
8. Scholl M, Verberk IMW, Del Campo M, Delaby C, Therriault J, Chong JR, et al. Challenges in the practical implementation of blood biomarkers for Alzheimer's disease. *Lancet Healthy Longev*. 2024;100630. DOI: 10.1016/j.lanhl.2024.07.013.
9. Verberk IMW, Laarhuis MB, van den Bosch KA, Ebenau JL, van Leeuwenstijn M, Prins ND, et al. Serum markers glial fibrillary acidic protein and neurofilament light for prognosis and monitoring in cognitively normal older people: a prospective memory clinic-based cohort study. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2(2):e87-e95. DOI: 10.1016/S2666-7568(20)30061-1.
10. Wilhelmsson U, Bushong EA, Price DL, Smarr BL, Phung V, Terada M, et al. Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(46):17513-8. DOI: 10.1073/pnas.0602841103.
11. Zhao Y, Xin Y, Meng S, He Z, Hu W. Neurofilament light chain protein in neurodegenerative dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:123-38. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.014.
12. Bossuyt PM. Chapter 3: Understanding the design of test accuracy studies. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Version 2.0 (updated July 2023). Cochrane, 2023.
13. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O, Zetterberg H, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol*. 2022;21(1):66-77. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00361-6.
14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
15. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
16. Ahmed TF, Imtiaz F, Zaman U, Ahmed A, Shahbaz N. Comparison Of Potential Plasma Biomarkers In Alzheimer's Disease And Neurodegenerative Dementias In Pakistani Population. *J Pak Med Assoc*. 2023;73(10):2062-4. DOI: 10.47391/JPMA.7286.
17. Arranz J, Zhu N, Rubio-Guerra S, Rodríguez-Baz Í, Ferrer R, Carmona-Iragui M, et al. Diagnostic performance of plasma pTau217, pTau181, Aβ1-42 and Aβ1-40 in the LUMIPULSE automated platform for the detection of Alzheimer disease. *Alz Res Therapy* 16, 139 (2024). DOI: 10.21203/rs.3.rs-3725688/v1.

18. Baiardi S, Quadalti C, Mammana A, Dellavalle S, Zenesini C, Sambati L, et al. Diagnostic value of plasma p-tau181, NfL, and GFAP in a clinical setting cohort of prevalent neurodegenerative dementias. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):153. DOI: 10.1186/s13195-022-01093-6.
19. Cano A, Capdevila M, Puerta R, Arranz J, Montreal L, de Rojas I, et al. Clinical value of plasma pTau181 to predict Alzheimer's disease pathology in a large real-world cohort of a memory clinic. *EBioMedicine*. 2024;108:105345. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105345.
20. Cecchetti G, Agosta F, Rugarli G, Spinelli EG, Ghirelli A, Zavarella M, et al. Diagnostic accuracy of automated Lumipulse plasma pTau-217 in Alzheimer's disease: a real-world study. *J Neurol*. 2024;271(10):6739-49. DOI: 10.1007/s00415-024-12631-7.
21. Fang T, Dai Y, Hu X, Xu Y, Qiao J. Evaluation of serum neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2024;15:1320653. DOI: 10.3389/fneur.2024.1320653.
22. Gerards M, Schild AK, Meiberth D, Rostamzadeh A, Vehreschild JJ, Wingen-Heimann S, et al. Alzheimer's Disease Plasma Biomarkers Distinguish Clinical Diagnostic Groups in Memory Clinic Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2022;51(2):182-92. DOI: 10.1159/000524390.
23. Illan-Gala I, Lleo A, Karydas A, Staffaroni AM, Zetterberg H, Sivasankaran R, et al. Plasma Tau and Neurofilament Light in Frontotemporal Lobar Degeneration and Alzheimer Disease. *Neurology*. 2021;96(5):e671-e83. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011226.
24. Jiao B, Liu H, Guo L, Liao X, Zhou Y, Weng L, et al. Performance of Plasma Amyloid beta, Total Tau, and Neurofilament Light Chain in the Identification of Probable Alzheimer's Disease in South China. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:749649. DOI: 10.3389/fnagi.2021.749649.
25. Sarto J, Ruiz-Garcia R, Guillen N, Ramos-Campoy O, Falgas N, Esteller D, et al. Diagnostic Performance and Clinical Applicability of Blood-Based Biomarkers in a Prospective Memory Clinic Cohort. *Neurology*. 2023;100(8):e860-e73. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201597.
26. Wu X, Xiao Z, Yi J, Ding S, Gu H, Wu W, et al. Development of a Plasma Biomarker Diagnostic Model Incorporating Ultrasensitive Digital Immunoassay as a Screening Strategy for Alzheimer Disease in a Chinese Population. *Clin Chem*. 2021 Nov 26;67(12):1628-1639. DOI: 10.1093/clinchem/hvab192.
27. Hauptman PJ, Chibnall JT. Unmeasured Confounders and Predictive Models: What's Your C-Statistic? *J Card Fail*. 2015;21(11):857-8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.09.006.
28. Zabala-Findlay A, Penny LK, Lofthouse RA, Porter AJ, Palliyil S, Harrington CR, et al. Utility of Blood-Based Tau Biomarkers for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells*. 2023;12(8). DOI: 10.3390/cells12081184.
29. Chen YR, Liang CS, Chu H, Voss J, Kang XL, O'Connell G, et al. Diagnostic accuracy of blood biomarkers for Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2021;71:101446. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101446.
30. Khalafi M, Dartora WJ, McIntire LBJ, Butler TA, Wartchow KM, Hojjati SH, et al. Diagnostic accuracy of phosphorylated tau217 in detecting Alzheimer's disease pathology among cognitively impaired and unimpaired: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2025;21(2):e14458. DOI: 10.1002/alz.14458.
31. Antonioni A, Raho EM, Di Lorenzo F, Manzoli L, Flacco ME, Koch G. Blood phosphorylated Tau217 distinguishes amyloid-positive from amyloid-negative subjects in the Alzheimer's disease continuum. A systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2025;272(3):252. DOI: 10.1007/s00415-025-12996-3.
32. Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, Dage J. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. *Nat Aging*. 2023;3(5):506-19. DOI: 10.1038/s43587-023-00403-3.
33. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.

34. Sahrai H, Norouzi A, Hamzehzadeh S, Majdi A, Kahfi-Ghaneh R, Sadigh-Eteghad S. SIMOA-based analysis of plasma NFL levels in MCI and AD patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2023;23(1):331. DOI: 10.1186/s12883-023-03377-2.
35. Kim KY, Shin KY, Chang KA. GFAP as a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells.* 2023;12(9). DOI: 10.3390/cells12091309.
36. Hardy-Sosa A, Leon-Arcia K, Llibre-Guerra JJ, Berlanga-Acosta J, Baez SC, Guillen-Nieto G, Valdes-Sosa PA. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Biomarker Panels: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:683689. DOI: 10.3389/fnagi.2022.683689.
37. Chatterjee P, Pedrini S, Doecke JD, Thota R, Villemagne VL, Dore V, et al. Plasma Abeta42/40 ratio, p-tau181, GFAP, and NfL across the Alzheimer's disease continuum: A cross-sectional and longitudinal study in the AIBL cohort. *Alzheimers Dement.* 2023;19(4):1117-34. DOI: 10.1002/alz.12724.
38. Benussi A, Cantoni V, Rivolta J, Archetti S, Micheli A, Ashton N, et al. Classification accuracy of blood-based and neurophysiological markers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):155. DOI: 10.1186/s13195-022-01094-5.
39. Pichet Binette A, Janelidze S, Cullen N, Dage JL, Bateman RJ, Zetterberg H, et al. Confounding factors of Alzheimer's disease plasma biomarkers and their impact on clinical performance. *Alzheimers Dement.* 2023;19(4):1403-14. DOI: 10.1002/alz.12787.
40. Mielke MM, Dage JL, Frank RD, Algeciras-Schimmich A, Knopman DS, Lowe VJ, et al. Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community. *Nat Med.* 2022;28(7):1398-405. DOI: 10.1038/s41591-022-01822-2.
41. Dittrich A, Ashton NJ, Zetterberg H, Blennow K, Zettergren A, Simren J, et al. Association of Chronic Kidney Disease With Plasma NfL and Other Biomarkers of Neurodegeneration: The H70 Birth Cohort Study in Gothenburg. *Neurology.* 2023;101(3):e277-e88. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207419.
42. Sarto J, Esteller-Gauxax D, Tort-Merino A, Guillen N, Perez-Millan A, Falgas N, et al. Impact of demographics and comorbid conditions on plasma biomarkers concentrations and their diagnostic accuracy in a memory clinic cohort. *J Neurol.* 2024;271(4):1973-84. DOI: 10.1007/s00415-023-12153-8.
43. Brum WS, Docherty KF, Ashton NJ, Zetterberg H, Hansson O, McMurray JJV, Blennow K. Effect of Neprilysin Inhibition on Alzheimer Disease Plasma Biomarkers: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2024;81(2):197-200. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.4719.
44. Oosthoek M, Vermunt L, de Wilde A, Bongers B, Antwi-Berko D, Scheltens P, et al. Utilization of fluid-based biomarkers as endpoints in disease-modifying clinical trials for Alzheimer's disease: a systematic review. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):93. DOI: 10.1186/s13195-024-01456-1.
45. Schindler SE, Galasko D, Pereira AC, Rabinovici GD, Salloway S, Suarez-Calvet M, et al. Acceptable performance of blood biomarker tests of amyloid pathology - recommendations from the Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease. *Nat Rev Neurol.* 2024;20(7):426-39.
46. Palmqvist S, Whitson HE, Allen LA, Suarez-Calvet M, Galasko D, Karikari TK, 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. DOI: 10.1002/alz.70535.
47. Frisoni GB, Festari C, Massa F, Cotta Ramusino M, Orini S, Aarsland D, Agosta F, et al. European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *Lancet Neurol.* 2024 Mar;23(3):302-312. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00447-7.