



# LUND UNIVERSITY

## Fosforylerat tau och totalt tau i cerebrospinalvätska vid Alzheimers sjukdom

Wattmo, Carina

*Published in:*  
Neurologi i Sverige

2020

*Document Version:*  
Förlagets slutgiltiga version

[Link to publication](#)

*Citation for published version (APA):*

Wattmo, C. (2020). Fosforylerat tau och totalt tau i cerebrospinalvätska vid Alzheimers sjukdom. *Neurologi i Sverige*, 2(20), 48-55. <http://dp.hpublication.com/publication/49f2418a/mobile/>

*Total number of authors:*  
1

### General rights

Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Read more about Creative commons licenses: <https://creativecommons.org/licenses/>

### Take down policy


If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117  
221 00 Lund  
+46 46-222 00 00

The image is a microscopic view of neural tangles, likely neurofibrillary tangles, in Alzheimer's disease. The tangles are depicted as a dense, intricate network of thin, branching filaments. The majority of the filaments are a bright cyan or light blue color, while a smaller, distinct cluster on the right side is colored in a vibrant red. The background is dark, making the glowing filaments stand out. A horizontal red band is overlaid across the middle of the image, containing the title text in white.

# Fosforylerat tau och totalt vid Alzheimers sjukdom



Forskare vid Skånes universitetssjukhus (Verksamhetsenhet Minnessjukdomar i Malmö) har studerat vilket samband som finns mellan biomarkörer i cerebrospinalvätska och behandlingsrespons och progressionshastighet i Alzheimers sjukdom. Läs mer om resultaten i denna artikel av **Carina Wattmo**, doktor i medicinsk vetenskap och statistiker vid Enheten för klinisk minnesforskning, Lunds universitet.

## tau i cerebrospinalvätska

**Den patologiska processen** i Alzheimers sjukdom börjar troligtvis årtionden före symptomen uppenbarar sig och den kliniska diagnosen ställs. Hos patienter med Alzheimers sjukdom är nivån av amyloid- $\beta_{1-42}$  ( $A\beta_{12}$ ) vanligtvis lägre och nivåerna av total-tau (T-tau) och fosforylerat tau (P-tau) högre i cerebrospinalvätskan än hos friska äldre personer.<sup>1</sup> Gränsvärdena i likvoranalyserna skiljer emellertid mellan olika studier

och de prediktiva värdena är för låga för att diagnostisera Alzheimers sjukdom endast med biomarkörer i cerebrospinalvätska. Flera tidigare publikationer har visat att nivåerna av T-tau och P-tau blir patologiska senare under förloppet av Alzheimers sjukdom jämfört med  $A\beta_{12}$ ,<sup>2</sup> och att T-tau har starkare samband med kognitiv förmåga än  $A\beta_{12}$ ,<sup>3</sup> men det finns en stor variation i nivåerna av biomarkörer hos individerna.

I vissa långtidsstudier har höga nivåer av T-tau och P-tau i cerebrospinalvätska varit relaterade till snabbare kognitiv försämring,<sup>4</sup> medan andra alzheimersstudier inte påvisade några samband mellan biomarkörer och kognitiv status.<sup>5</sup> Endast två tidigare studier har undersökt eventuella samband mellan biomarkörer i cerebrospinalvätska och instrumentella (men inte basala) aktiviteter i dagliga livet (ADL), och resultaten var motsägande.<sup>6,7</sup> Varierande samband mellan apolipoprotein E (APOE) genotyp, biomarkörer och prognos av Alzheimers sjukdom har också rapporterats.<sup>8,9</sup>



*SATS har målsättningen att studera Alzheimers sjukdom ur ett bredare synsätt än kognitiv status, som de flesta andra studier endast har fokuserat på.*

Efter drygt 20 år är kolinesterashämmare fortfarande den huvudsakliga symtomatiska behandlingen för Alzheimers sjukdom. Våra och andras studier har visat att patienter med lägre kognitiv förmåga vid behandlingsstart svarade initialt bättre på kolinesterashämmare.<sup>10</sup> Anmärkningsvärt få studier under årens lopp har analyserat sambanden mellan olika aspekter av behandling med kolinesterashämmare (typ av preparat, dos, behandlingstid, respons etcetera) och biomarkörer i cerebrospinalvätska.

Nyligen publicerades ett förslag till klassificering av biomarkörer. Biomarkörerna grupperades i  $\beta$ -amyloidavlagring "A", patologiskt tau "T" samt neurodegeneration "(N)" (icke alzheimerspecifik; därför inom parentes). Med tillämpning av skärningspunkter kan var och en av A, T eller (N) klassificeras som onormal (+) eller normal (-), vilket resulterar i olika AT(N)-biomarkörprofiler hos personer med Alzheimers sjukdom.<sup>11</sup> Inga studier har hittills rapporterat om AT(N)-biomarkörprofiler har en klinisk betydelse, och om prognosen för individer med olika AT(N)-biomarkörprofiler skiljer sig åt till exempel avseende respons på behandling, samt om de påverkar sjukdomsförloppet i olika förmågor och därmed behovet av kommunala insatser.

Syftet med denna studie var att undersöka eventuella samband mellan alzheimerspatienter med olika AT(N)-biomarkörprofiler, APOE-genotyp och respons på behandling med kolinesterashämmare, samt progressionshastighet med användning av kognitiva och ADL-skolor.

#### METOD

Swedish Alzheimer Treatment Study (SATS) startades 1997 och är i dag världens största alzheimersstudie med den längsta uppföljningen överhuvudtaget av mortalitet i Alzheimers sjukdom (för närvarande 20 år). SATS är en öppen, prospektiv, icke-randomiserad studie som inkluderar 1.258 väldiagnostiserade öppenvårdspatienter från 14 minneskliniker i olika delar av Sverige (koordinerad från Verksamhetsenhet Minnes-sjukdomar, Skånes universitetssjukhus, Malmö). Dessa behandlades med en av de tre godkända kolinesterashämmare i klinisk rutin under 3 år. SATS har målsättningen att studera Alzheimers sjukdom ur ett bredare synsätt än kognitiv status, som de flesta andra studier endast har fokuserat på. Deltagarna utvärderades med ett strukturerat uppföljningsprogram med avseende till exempel på kognition, global skattning, instrumentella och basala ADL-funktioner vid start av behandling med kolinesterashämmare (baslinjen) och var sjätte månad under dessa tre år.

Inklusionskriterierna för SATS var patienter  $\geq 40$  år som hade diagnostiserats med demens enligt definitionen i Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition (DSM-IV) och med "possible" eller "probable" Alzheimers sjukdom i enlighet med kriterier från National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). Dessutom skulle individerna bo hemma vid tidpunkt för diagnos, ha en närstående tillgänglig, vara möjlig att skatta med det kognitiva testet Mini-Mental State Examination (MMSE) vid behandlingsstart samt ge tillstånd till informerat samtycke. Exklusionskriterierna var endast kontraindikationer mot kolinesterashämmare. Därför ger studien en representativ bild av alzheimerspatienter på minnesmottagningar i Sverige till skillnad från 6-månaders kliniska läkemedelsprövningar som vanligtvis inkluderar speciellt utvalda personer med få övriga sjukdomar och mediciner.

Efter inklusion och skattningarna vid baslinjen fick patienten behandling med kolinesterashämmare enligt doseringsanvisningen som i klinisk rutin. Valet av typ av kolinesterashämmare samt dos var enbart den behandlande läkarens beslut. Alla dosjusteringar registrerades under studiens gång. Andra läkemedel än kolinesterashämmare var tillåtna (ej memantin) och dokumenterades också, till exempel mot hjärt-kärlsjukdomar, högt blodtryck, diabetes, höga kolesterolvärden, och medicinering mot psykiatriska symtom såsom antidepressiva, antipsykotika och ångestdämpande. Om memantin sattes in exkluderades individen vid den tidpunkten från studien.

Denna studie inkluderar 129 SATS-deltagare från Malmö med mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE, 10–26) och som genomgick en lumbalpunktion vid start av behandling med kolinesterashämmare (snarast efter diagnosen). Cerebrospinalvätska uppsamlades i polypropylenrör, lagrades vid  $-80^{\circ}\text{C}$  och analyserades efter den kliniska uppföljningen av studien avslutats. Lumbalpunktion utfördes endast vid baslinjebesöket. Nivåerna för  $A\beta_{42}$ , P-tau fosforylerad vid Thr181 och T-tau bestämdes med an-

TABELL 1. SOCIODEMOGRAFISKA OCH KLINISKA EGENSKAPER VID BASLINJEN UPPDELADE I AT(N)-BIOMARKÖRPROFILER (N=129)

	A+ T- (N)- (n=58, 45%) n (%)	A+ T+ (N)- (n=12, 9%) n (%)	A+ T- (N)+ (n=17, 13%) n (%)	A+ T+ (N)+ (n=42, 33%) n (%)	p-värde
Kvinnor	34 (59%)	10 (83%)	14 (82%)	30 (71%)	0.139
APOE-ε4-bärare	41 (71%)	8 (67%)	10 (59%)	34 (81%)	0.340
	Medelvärde ± standardavvikelse				p-värde
Uppskattad ålder vid sjukdomsdebut, år	72.9 ± 7.2	74.5 ± 4.8	77.1 ± 5.7	70.3 ± 6.2	0.003
Uppskattad sjukdomsduration, år	3.2 ± 2.4	2.3 ± 1.4	2.2 ± 1.3	3.0 ± 1.9	0.228
Ålder vid behandlingsstart med kolinesterashämmare (baslinjen), år	76.1 ± 6.2	76.8 ± 4.6	79.2 ± 6.2	73.3 ± 6.0	0.005
Utbildning, år	10.2 ± 3.1	9.4 ± 1.9	9.1 ± 2.0	9.0 ± 2.0	0.116
MMSE poäng, skalans variationsvidd 0–30	21.7 ± 3.8	19.5 ± 3.7	20.6 ± 4.6	20.2 ± 4.0	0.181
ADAS-cog poäng, skalans variationsvidd 0–70	20.8 ± 9.1	21.8 ± 9.9	20.6 ± 10.2	23.2 ± 9.3	0.633
IADL poäng, skalans variationsvidd 8–31	17.2 ± 5.7	14.6 ± 5.9	15.9 ± 5.7	15.9 ± 4.9	0.403
PSMS poäng, skalans variationsvidd 6–30	7.9 ± 2.9	7.2 ± 1.9	8.3 ± 3.1	7.4 ± 2.2	0.568
Antal läkemedel	3.5 ± 2.8	3.3 ± 3.6	3.5 ± 2.8	2.6 ± 2.1	0.335
Aβ <sub>42</sub> , ng/ml	122 ± 22	116 ± 12	118 ± 19	115 ± 14	0.274
T-tau, ng/ml	72 ± 15	82 ± 11	122 ± 19	155 ± 46	<0.001
P-tau, ng/ml	30 ± 13	61 ± 8	40 ± 9	79 ± 24	<0.001

vändning av xMAP-teknik. En undergrupp av patienter ur samma körning och reagens ingick i en tidigare studie som definierade gränsvärden för biomarkörer i cerebrospinalvätska. Patologiska nivåer av biomarkörer definierades som Aβ<sub>42</sub> <209 ng/ml = A+, P-tau >51 ng/ml = T+ och T-tau >100 ng/ml = (N)+.<sup>12</sup>

Respons beräknades som förändringen av poäng mellan 6-månadersbesöket och baslinjen för varje skattningsskala (MMSE, Alzheimer's Disease Assessment Scale–cognitive subscale (ADAS-cog), Instrumental Activities of Daily Living (IADL) eller Physical Self-Maintenance Scale (PSMS; basal ADL). För att underlätta jämförelser mellan skalorna ska förändringar i poäng angivna som positiva värden tolkas som förbättring, och angivna som negativa värden tolkas som försämring. Förändringen i global status Clinician Interview-Based Impression of Change (CIBIC) efter 6 månader har kodats 1–3 poäng (förbättrad), 4 poäng (oförändrad) och 5–7 poäng (försämrad).

Envägs variansanalys (ANOVA) med Bonferroni-korrektion användes för att

jämföra skillnader mellan medelvärdena från skattningsskalorna i de fyra AT(N)-biomarkörprofilerna. Oberoende t-test användes för att jämföra skillnader mellan medelvärden i två grupper, till exempel APOE-genotyp, och chi-två-test beräknades för kategoriska variabler. Spearmans icke-parametriska korrelationskoefficient användes för att undersöka graden av linjärt samband mellan biomarkörvärden och kognitiv eller funktionell förändring.

#### RESULTAT

De sociodemografiska och kliniska egenskaperna vid start av behandling med kolinesterashämmare (baslinjen) hos de 129 SATS-deltagarna uppdelade i fyra AT(N)-biomarkörprofiler beskrivs i tabell 1. Alla patienter hade patologiskt (lågt) Aβ<sub>42</sub> (A+) i cerebrospinalvätskan så de fyra profilerna är: normalt P-tau och T-tau (A+ T- (N)-), patologiskt (högt) P-tau och normalt T-tau (A+ T+ (N)-), normalt P-tau och patologiskt (högt) T-tau (A+ T- (N)+), och både patologiskt P-tau och T-tau (A+ T+ (N)+). Individerna med A+ T+ (N)+ var yngre vid den uppskattade de-

buten av Alzheimers sjukdom (p=0,003) och vid baslinjen (p=0,005) än de med A+ T- (N)+. Som förväntat skilde sig nivåerna av P-tau (p<0,001) och T-tau (p<0,001), dock inte Aβ<sub>42</sub>, mellan AT(N)-biomarkörprofilerna [tabell 1].

Linjära samband observerades mellan sämre kognition, mätt med MMSE, vid start av behandling med kolinesterashämmare och högre P-tau (r<sub>s</sub> = -0,204, p=0,020) eller T-tau (r<sub>s</sub> = -0,222, p=0,012), samt mellan försämrad ADAS-cog och högre T-tau (r<sub>s</sub> = 0,194, p=0,030). Inga signifikanta korrelationer sågs mellan ADL och P-tau eller T-tau, eller mellan Aβ<sub>42</sub> och någon av skalorna.

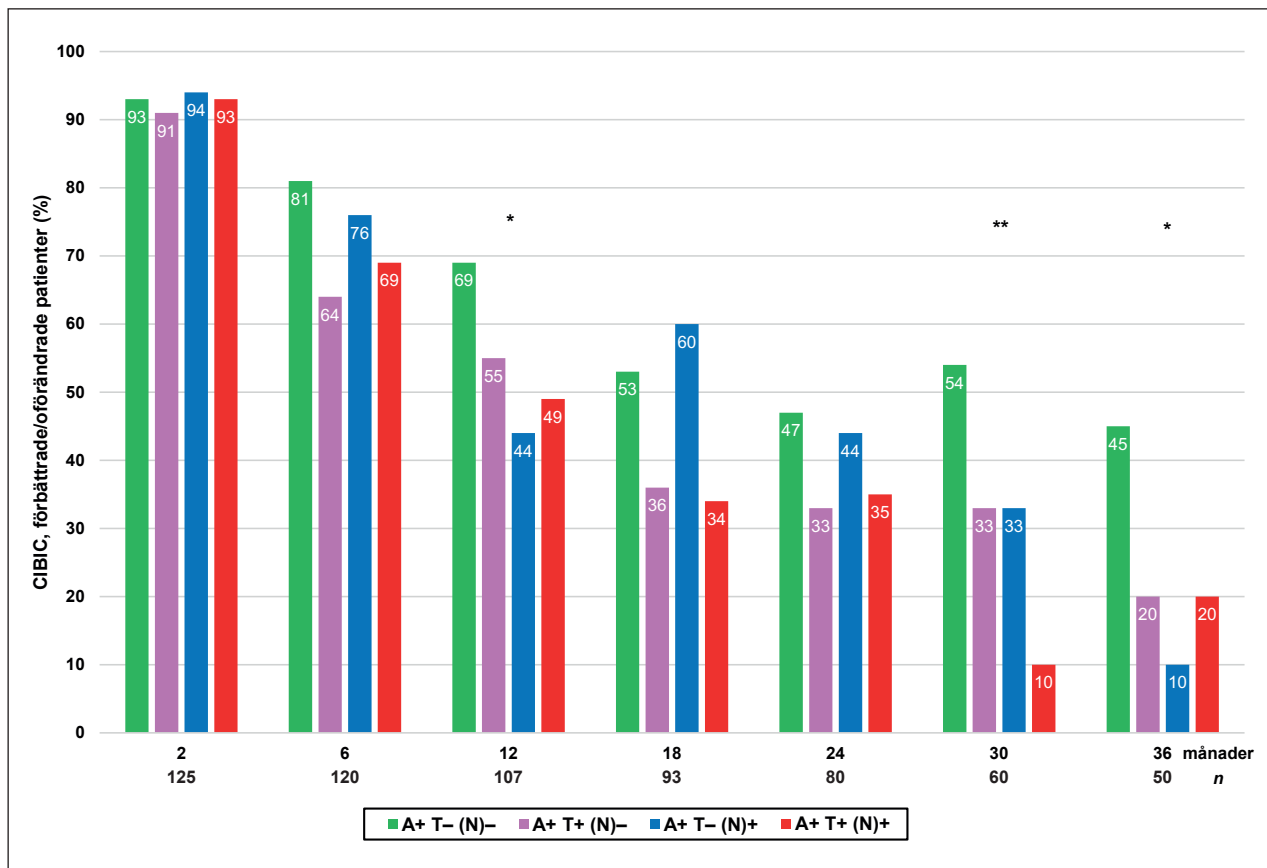
Det fanns ingen skillnad mellan de fyra AT(N)-biomarkörprofilerna i andelen SATS-deltagare som visade förbättring/ingen förändring (≥0 poäng) i någon av skalorna efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare [tabell 2]. Vid analyser av de kontinuerliga biomarkörvärdena i cerebrospinalvätskan och 6 månaders kognitiva eller funktionella förändringar i poäng från baslinjen observerades inga linjära samband mellan någon biomarkör och respons på

TABELL 2. FÖRÄNDRINGAR I KOGNITIVA OCH FUNKTIONELLA FÖRMÅGOR EFTER START AV BEHANDLING MED KOLINESTERASHÄMMARE UPPDELADE I AT(N)-BIOMARKÖRPROFILER

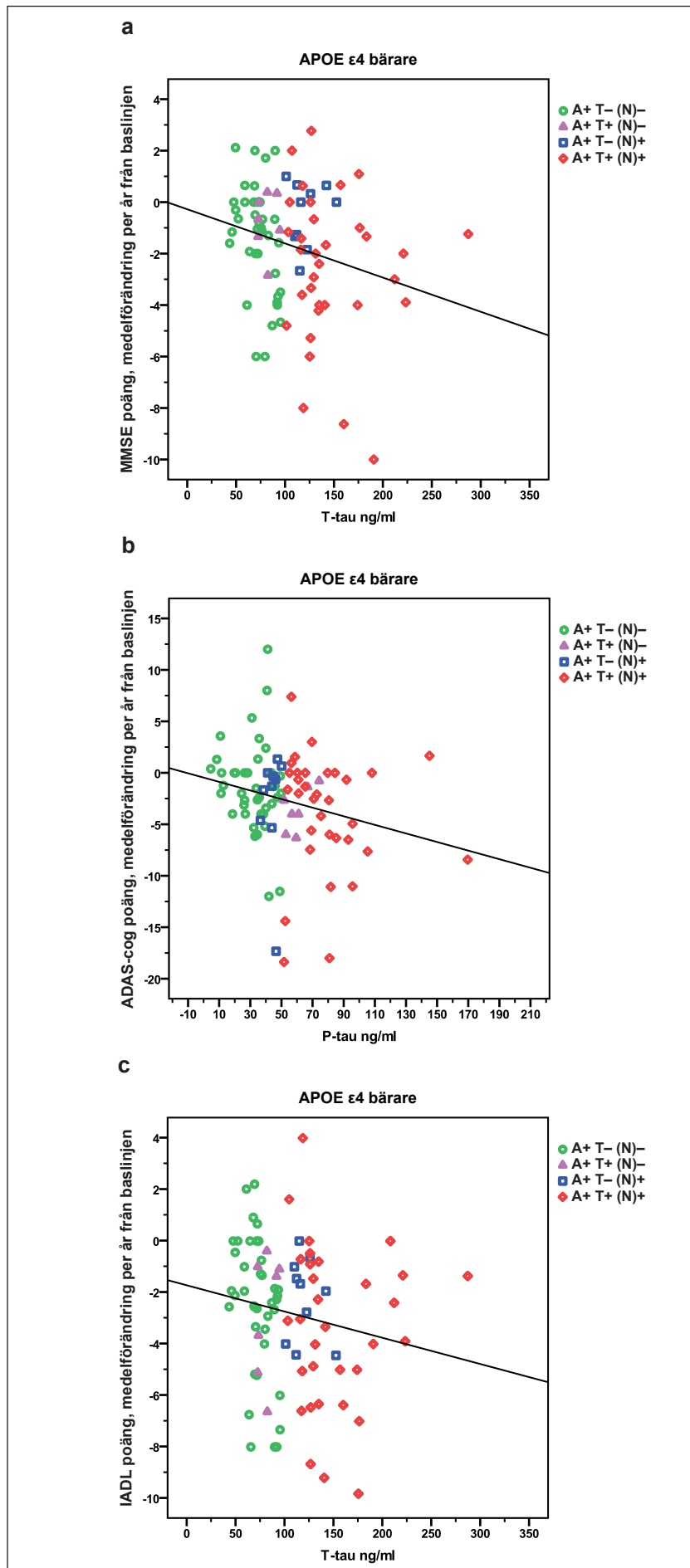
Respons på kolinesterashämmare	A+ T- (N)-	A+ T+ (N)-	A+ T- (N)+	A+ T+ (N)+	p-värde
MMSE, förbättrade/oförändrade patienter efter 6 månader (%)	62	91	53	54	0.141
ADAS-cog, förbättrade/oförändrade patienter efter 6 månader (%)	62	18	56	55	0.077
IADL, förbättrade/oförändrade patienter efter 6 månader (%)	53	36	25	41	0.218
PSMS, förbättrade/oförändrade patienter efter 6 månader (%)	55	91	63	68	0.141

Progressionshastighet	Medelvärde (95% konfidensintervall)				p-värde
MMSE poäng, förändring/år	-1.7 (-3.1, -0.2)	-1.4 (-3.0, 0.3)	-1.1 (-2.0, -0.1)	-2.9 (-4.1, -1.8)	0.361
ADAS-cog poäng, förändring/år	-1.7 (-3.3, -0.2)	-2.7 (-4.5, -1.0)	-2.8 (-5.1, -0.4)	-3.9 (-5.6, -2.1)	0.286
IADL poäng, förändring/år	-2.6 (-3.3, -1.9)	-3.1 (-4.8, -1.5)	-2.8 (-3.9, -1.8)	-4.2 (-5.7, -2.7)	0.148
PSMS poäng, förändring/år	-1.7 (-2.4, -0.9)	-1.4 (-2.6, -0.1)	-1.2 (-1.9, -0.5)	-1.4 (-2.2, -0.7)	0.891
Deltagande i SATS, månader	22.9 (19.6, 26.3)	27.5 (20.3, 34.7)	31.1 (27.1, 35.0)	23.8 (19.9, 27.7)	0.081
Fullföljt 3 år i SATS, n (%)	20 (34%)	5 (42%)	10 (59%)	15 (36%)	0.316

För att underlätta jämförelser har förbättring angivits som positiva värden och försämring angivits som negativa värden i alla skalorna.



Figur 1. Andelen förbättrade/oförändrade patienter i global förmåga (CIBIC-poäng, 1–4) från start av behandling med kolinesterashämmare och halvårsvis under tre års behandling uppdelade i AT(N)-biomarkörprofiler. Högre frekvens av förbättrade/oförändrade individer observerades i A+ T- (N)- efter 12 månaders (p=0,034), 30 månaders (p=0,005) och 36 månaders (p=0,029) behandling. Ingen signifikant skillnad i AT(N)-profiler sågs mellan den förbättrade jämfört med den oförändrade gruppen vid någon tidpunkt.



kolinesterashämmare. Det fanns inte heller några skillnader i medelbörd av kolinesterashämmare under studien mellan patienter med olika AT(N)-biomarkörprofiler.

En högre andel globalt förbättrade/ oförändrade individer (CIBIC-poäng, 1–4) sågs i A+ T- (N)- jämfört med de övriga grupperna efter 12 månaders ( $p=0,034$ ), 30 månaders ( $p=0,005$ ) och 36 månaders ( $p=0,029$ ) behandling med kolinesterashämmare, men inte vid de andra mättillfällena [figur 1]. Progressionshastigheten per år i kognition eller ADL skiljde sig däremot inte mellan AT(N)-biomarkörprofilerna i någon av skalorna [tabell 2].

Vid jämförelser av patienter med olika APOE-genotyper var nivån på  $A\beta_{42}$  lägre bland ε4-bärarna än icke-ε4-bärarna (medelvärde ± standardavvikelse,  $116 \pm 16$  vs.  $125 \pm 22$  ng/ml,  $p=0,013$ ). Inga signifikanta skillnader i kön, ålder vid debut av Alzheimers sjukdom eller vid baslinjen, utbildning, kognitiv eller funktionell förmåga vid baslinjen, antal läkemedel och nivåer av tau påvisades mellan de två grupperna. Linjära samband observerades hos APOE-ε4-bärarna mellan snabbare årlig försämring av kognition, mätt med MMSE och högre T-tau ( $r_s = -0,257$ ,  $p=0,014$ ), samt försämring av ADAS-cog och högre P-tau ( $r_s = -0,242$ ,  $p=0,022$ ), och snabbare försämring i instrumentell ADL (men inte i basal ADL) och högre T-tau ( $r_s = -0,232$ ,  $p=0,028$ ) [figur 2 a–c], samt en trend mot P-tau ( $r_s = -0,200$ ,  $p=0,059$ ). Dessa korrelationer var inte signifikanta hos APOE-icke-ε4-bärarna.

Sambandseffekten av normala/pathologiska nivåer av tau med förekomst/ej förekomst av APOE-ε4-allel och re-

Figur 2. Kognitiv och funktionell förändring per år hos APOE-ε4-bärare uppdelade i AT(N)-biomarkörprofiler. a. Snabbare försämring av MMSE visade ett linjärt samband med högre T-tau vid start av behandling med kolinesterashämmare (tidpunkt för alzheimerdiagnos) ( $r_s = -0,257$ ,  $p=0,014$ ). b. Försämring i ADAS-cog hade en negativ korrelation med P-tau vid baslinjen ( $r_s = -0,242$ ,  $p=0,022$ ). c. Ett linjärt samband mellan snabbare försämring i instrumentell ADL och högre T-tau sågs också ( $r_s = -0,232$ ,  $p=0,028$ ). Dessa korrelationer var inte signifikanta hos APOE-icke-ε4-bärarna.

spons på kolinesterashämmare, samt kognitiv och funktionell progressionshastighet analyserades också. Inga skillnader sågs mellan de fyra grupperna i någon skala.

Efter 3 år slutförde 50 personer (39 procent) studien och medeltiden i SATS för alla deltagare var 24,7 månader. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan individer med olika AT(N)-biomarkörprofiler [tabell 2]. De som avbröt studien hade lägre kognitiv status vid start av behandling med kolinesterashämmare jämfört med de som fullföljde (medelvärde  $\pm$  standardavvikelse, MMSE:  $20,1 \pm 4,2$  vs.  $22,0 \pm 3,4$  poäng,  $p=0,007$  och ADAS-cog:  $23,6 \pm 9,9$  vs.  $18,4 \pm 7,4$  poäng,  $p=0,001$ ). Inga skillnader i kön, APOE-genotyp, ålder vid debut av Alzheimers sjukdom eller vid baslinjen, utbildning, ADL, antal läkemedel och biomarkörnivåer i cerebrospinalvätskan observerades mellan de två grupperna.

låg korrelation mellan patologierna i Alzheimers sjukdom och klinisk behandlingsrespons. En mer uttalad global, men inte kognitiv, progressionshastighet observerades hos individer med ökad bildning av neurofibriller och/eller neuronal skada, vilket kan indikera sämre prognos i denna grupp. Endast hos bärare av APOE- $\epsilon 4$ -allel sågs samband mellan snabbare försämringshastighet i kognition eller instrumentell ADL per år, och högre P-tau eller T-tau, vilket tyder på ett förhållande mellan den genetiska riskfaktorn och tau-patologi. Detta kan leda till en undergrupp av alzheimerpatienter med snabba kognitiv och/eller funktionell försämring. Instrumentell ADL är en betydelsefull skattning i Alzheimers sjukdom, och fynden betonar vikten av att läkaren utvärderar instrumentell ADL-status över tid för att kunna bedöma personens förmåga att klara sig självständigt och förutsäga prognosen av

” *De olika mönstren av biomarkörer i cerebrospinalvätska som observeras i sjukdomen kan försvåra tolkningen av biomarkörerna och den diagnostiska säkerheten i klinisk rutin.*

### DISKUSSION

I denna långtidsstudie från en minnesmottagning uppvisade nästan hälften av patienterna med kliniskt diagnostiserad Alzheimers sjukdom inga tecken på ökad bildning av neurofibriller (förhöjt P-tau) eller neuronal degeneration (förhöjt T-tau). De olika mönstren av biomarkörer i cerebrospinalvätska som observeras i sjukdomen kan försvåra tolkningen av biomarkörerna och den diagnostiska säkerheten i klinisk rutin. Deltagarna med både patologiskt P-tau och T-tau var yngre, vilket indikerar en mer aggressiv sjukdom. Inga signifikanta samband mellan nivåerna av någon biomarkör i cerebrospinalvätska och 6-månaders respons på behandling med kolinesterashämmare i kognitiv, global eller ADL-förmåga sågs, vilket visade en

sjukdomen. Kunskap om individer som förväntas ha snabbare sjukdomsutveckling, och därför kommer att kräva mer vårdresurser är väsentlig information för familjemedlemmar, läkare och kommunala beslutsfattare. Våra resultat visar att AT(N)-biomarkörprofilerna har begränsad användbarhet vid utvärdering av kognitiv, global eller funktionell behandlingsrespons i kliniska studier, och av progressionshastighet under längre perioder i mild till måttlig Alzheimers sjukdom. Fynden kan användas vid diskussioner av nya diagnostiska kriterier, samt vid analyser av hur olika patientgruppers förmågor förändras och tolkning av resultat i kliniska studier av framtida behandlingar mot Alzheimers sjukdom.

Artikeln är sammanfattad från nedanstående publicerade artikel: Wattmo C, Blennow K and Hansson O. Cerebrospinal fluid biomarker levels: phosphorylated tau (T) and total tau (N) as markers for rate of progression in Alzheimer's disease. BMC Neurology 2020; 20(1):10.



Foto: Per-Åke Aronsson

### CARINA WATTMO

Doktor i medicinsk vetenskap, Fil. kand. statistik, Leg. Sjuksköterska  
Enheten för klinisk minnesforskning,  
Institutionen för kliniska vetenskaper,  
Malmö, Lunds universitet  
carina.wattmo@med.lu.se

### REFERENSER

1. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. Arch Neurol. 2001;58:373-9.
2. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. Arch Gen Psychiatry. 2012;69:98-106.
3. Giannakopoulos P, Herrmann FR, Busiere T, Bouras C, Kovari E, Perl DP, et al. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. Neurology. 2003;60:1495-500.
4. Kester MI, van der Vlies AE, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, van Elk EJ, Scheltens P, et al. CSF biomarkers predict rate of cognitive decline in Alzheimer disease. Neurology. 2009;73:1353-8.
5. Sunderland T, Wolozin B, Galasko D, Levy J, Dukoff R, Bahro M, et al. Longitudinal stability of CSF tau levels in Alzheimer patients. Biol Psychiatry. 1999;46:750-5.



6. Okonkwo OC, Alosco ML, Griffith HR, Mielke MM, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities and rate of decline in everyday function across the dementia spectrum: normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2010;67:688-96.

7. Marshall GA, Lorusso N, Locascio JJ, Hyman BT, Rentz DM, Johnson KA, et al. Regional cortical thinning and cerebrospinal biomarkers predict worsening daily functioning across the Alzheimer's disease spectrum. *J Alzheimers Dis*. 2014;41:719-28.

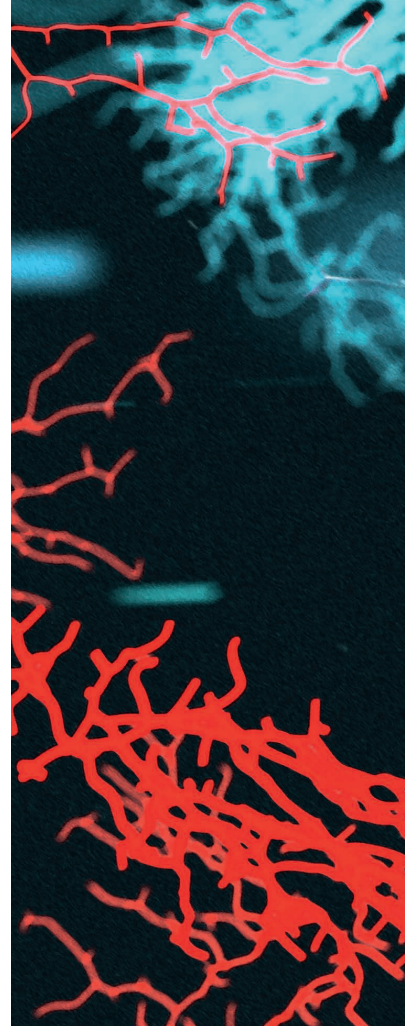
8. Kanai M, Shizuka M, Urakami K, Matsubara E, Harigaya Y, Okamoto K, et al. Apolipoprotein E4 accelerates dementia and increases cerebrospinal fluid tau levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1999;267:65-8.

9. Lasser RA, Dukoff R, Levy J, Levin R, Lehtimäki T, Seubert P, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele in association with global cognitive performance and CSF markers in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13:767-74.

10. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Predictors of long-term cognitive outcome in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2011;3:23.

11. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535-62.

12. Hertz J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O. Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow-up study of 4.7 years. *J Alzheimers Dis*. 2010;21:1119-28.



## Window of OPPORTUNITY

Oralt läkemedel mot MS  
2 korta tablettkurer, långvarig effekt.<sup>1,2</sup>

Verkningsmekanismen medför ett fönster med möjligheten för **amning**<sup>3</sup>

 **MAVENCLAD**<sup>®</sup>  
kladribin tabletter

Referens: MAVENCLAD<sup>®</sup> SPC 01/2020

1) MAVENCLAD<sup>®</sup> ges per oralt under 4-5 dagar och ånyo under 4-5 dagar en månad senare. Proceduren upprepas ånyo efter 1 år. Dosen är viktbaserad.

2) Effekt upp till 4 år vad avser minskad skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning.

3) Det är okänt om kladribin utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn är amning kontraindicerad under behandling med MAVENCLAD<sup>®</sup> och i 1 vecka efter den sista dosen.

**MAVENCLAD<sup>®</sup>** (kladribin), Rx, F, ATC-kod L04AA40, är en 10 mg tablett för peroral behandling. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med högaktiv skovvis multipel skleros (MS) som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd. **Dosering:** Rekommenderad kumulativ dos av MAVENCLAD<sup>®</sup> är 3,5 mg/kg kroppsvikt under 2 år, administrerat som en behandlingskur på 1,75 mg/kg per år. Varje behandlingskur består av två behandlingsveckor, en i början av den första månaden och en i början av den andra månaden för respektive behandlingsår. Varje behandlingsvecka består av 4 eller 5 dagar under vilka en patient får 10 mg eller 20 mg (en eller två tabletter) som en daglig engångsdos, beroende på kroppsvikt. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. HIV. Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit). Aktiv malignitet. Insättning av behandling med kladribin hos patienter med försvagat immunförsvar, inklusive patienter som står på immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling. Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Graviditet eller amning. Fall av PML har rapporterats vid behandling med parenteralt kladribin mot hårcellsleukemi. I den kliniska studiedatabasen (1,976 patienter, 8,560 patientår) för MAVENCLAD<sup>®</sup> har inga fall av PML rapporterats. En undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRI) bör emellertid göras innan behandling med MAVENCLAD<sup>®</sup> påbörjas (vanligen inom tre månader).

För ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för översyn av produktresumén 01/2020.