Liquor- und blutbasierte Biomarker beim Morbus Alzheimer

Auf dem Prüfstand

Fragestellung: Dieser systematische Review mit Metaanalyse untersucht die Evidenzlage zu liquor- und blutbasierten Biomarkern bei Patienten mit Morbus Alzheimer.

Hintergrund: Infolge zahlreicher Biomarkerstudien wird die liquorbasierte Bestimmung neuronaler Destruktionsmarker inzwischen routinemäßig in der klinischen Alzheimer-Diagnostik eingesetzt. Aufgrund von Selektionsbias tragen einzelne Studien das Risiko einer Verfälschung tatsächlicher Zusammenhänge. Folglich stellt sich die Frage, in welcher Weise die Gesamtheit vorliegender Studien die Verwendung bei der Alzheimer-Diagnostik stützt.

Patienten und Methodik: In einer systematischen PubMed- und Web-of-Science-Analyse wurden Quer- und Längsschnittstudien identifiziert, die liquor- oder blutbasierte Biomarker bei Patienten mit Morbus Alzheimer untersuchten. Der Stellenwert einzelner Biomarker wurde mittels Random-Effects-Metaanalyse basierend auf dem Verhältnis (Ratio) der Biomarkerkonzentrationen bei Patienten und Kontrollpersonen bewertet.

Olsson B, Lautner R, Andreasson U et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2016; 15: 637–84

analyse basierend auf dem Verhältnis (Ratio) der Biomarkerkonzentrationen bei Patienten und Kontrollpersonen bewertet.

Ergebnisse: In die Analyse wurden insgesamt 231 Studien

mit 15.699 Patienten mit Morbus Alzheimer und 13.018 Kontrollpersonen einbezogen. Die als Kernbiomarker betrachteten Marker Liquor-Gesamt-Tau-Protein (durchschnittliches Verhältnis 2,54, 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 2,44–2,64, $p < 0,0001$), Liquor-Phospho-Tau-Protein (1,88, 95 %-KI 1,79–1,97, $p < 0,0001$) und Liquor-A β 42-Peptid (0,56, 95 %-KI 0,55–0,58, $p < 0,0001$) differenzierten Patienten mit Morbus Alzheimer von Kontrollpersonen mit guter Effektgröße und Aussagekraft. Auch Liquor-Neurofilament-Light-Protein (NFL) (2,35, 95 %-KI 1,90–2,91, $p < 0,0001$) und Plasma-Gesamt-Tau-Protein (1,95, 95 %-KI 1,12–3,38, $p = 0,02$) unterschieden Patienten mit Morbus Alzheimer und Kontrollpersonen mit guter Effektgröße, jedoch im Fall des Plasma-Gesamt-Tau-Proteins mit großem Konfidenzintervall, während die in jüngster Vergangenheit diskutierten Marker neuronenspezifische Enolase (NSE), Visinin-Like-Protein-1 (VLP-1), Heart Fatty Acid Binding Protein (HFABP) und die Glycosylhydrolase YKL-40 nur mäßige Effektgrößen im Liquor zeigten (durchschnittliches Verhältnis 1,28–1,47). Alle anderen Biomarker hatten marginale Effekte oder unterschieden Patienten mit Morbus Alzheimer und Kontrollpersonen nicht.

Schlussfolgerungen: Aufgrund guter Effektgrößen und geringer Konfidenzintervalle schlagen die Autoren bei Verdacht auf Morbus Alzheimer die Untersuchung von Gesamt-Tau-Protein, Phospho-Tau-Protein, A β 42-Peptid und NFL im Liquor vor.

– **Kommentar** von Dirk M. Hermann, Essen

Blutbasierte Destruktionsmarker helfen in der Praxis nicht

Für die in der klinischen Praxis verwendeten Liquorbiomarker Gesamt-Tau-Protein, Phospho-Tau-Protein und A β 42-Peptid existiert, wie die Metaanalyse zeigt, inzwischen eine solide Datenbasis, welche die Verwendung dieser Biomarker in der Klinik stützt. Die Datenbasis für Liquor-NFL ist ebenfalls solide. Im Fall der neueren Biomarker NSE, VLP-1, HFABP und YKL-40 besteht aufgrund kleiner Effektgrößen und kleiner Patienten-

zahlen die Notwendigkeit, weitere Kohorten zu rekrutieren, damit die Aussagekraft dieser Marker zuverlässiger bewertet werden kann. Die Evidenzlage für blutbasierte Biomarker ist insgesamt gering: Auch für den einzigen Blutmarker Plasma-Gesamt-Tau-Protein, der in der vorliegenden Metaanalyse bei Patienten mit Morbus Alzheimer signifikant verändert war, muss festgehalten werden, dass das statistische Signifikanzniveau aufgrund des großen Konfidenzintervalls nur knapp erreicht wurde. Messungen von Destruktionsmarkern im Blut haben somit in der klinischen Praxis auch weiterhin keinen Nutzen.

Weitere Infos auf springermedizin.de

Fokus auf Amyloid und Tau

Proteinveränderungen von Amyloid und Tau spielen in der Entwicklung von krankheitsmodifizierenden Medikamenten der Alzheimer-Krankheit häufig eine Schlüsselrolle. Dieser Artikel gibt eine kurze Übersicht der aktuellen Studienergebnisse zu neuen Ansätzen und ihre mögliche therapeutische Bedeutung. Diesen Artikel finden Sie, indem Sie den Titel in die Suche eingeben.

Prof. Dr. med. Dirk M. Hermann, Essen

Lehrstuhl für vaskuläre Neurologie, Demenz & Altersforschung, Universitätsklinikum Essen
E-Mail: dirk.hermann@uk-essen.de