

# Bluttests zur Diagnostik der Alzheimer Krankheit

**labors.at**

*Dem Menschen den richtigen Wert geben.*

# Conflicts of interests

- Partner in einer Gruppenpraxis für Labormedizin
- Vortragshonorare/Reisekosten
  - MSD
  - Pharmacia/Phadia/ThermoFisher
  - Siemens
  - Roche
  - Menarini
- Keine Aktienoptionen

# Die schöne Welt der Labormediziner?

- Alle unsere Patienten haben 13 mm Durchmesser und 8ml Füllvolumen
- Medizin lässt sich daher standardisieren
- Alle Krankheiten lassen sich in Laborwerten aus dem Blut diagnostizieren
  - Krankheiten, für die es keine Laborwerte gibt sind nicht interessant
- Je mehr Tests ich mache, desto mehr pathologische Ergebnisse finde ich
- Es gibt keine Gesunden mehr sondern nur schlecht untersuchte Patienten



# Was ist ein Biomarker?

Ein Biomarker ist ein messbares biologisches Merkmal, das eine Krankheit anzeigen kann oder die Reaktion auf eine Behandlung aufzeigt. Er dient als Indikator für Prozesse im Organismus, beispielsweise zur Diagnose, Prognose oder zur Steuerung einer Therapie.

Funktionen und Beispiele von Biomarkern

- **Diagnose:** Erkennung einer Krankheit oder eines Zustands. Ein klassisches Beispiel ist die Körpertemperatur, die Fieber und damit eine mögliche Infektion anzeigen.
- **Prognose:** Vorhersage des Krankheitsverlaufs. Zum Beispiel kann die Expression bestimmter Gene auf eine aggressive Krebserkrankung hinweisen.
- **Therapie-Monitoring:** Überprüfung, ob eine Behandlung anschlägt. Der Körper kann nach der Behandlung weitere Biomarker aufweisen, die anzeigen, wie gut sie wirkt.
- **Präzisionmedizin:** Ermöglichung einer personalisierten Behandlung, da Biomarker anzeigen können, welche Therapie für den individuellen Patienten am wirksamsten ist. Ein Beispiel ist die HER2-Expression bei Brustkrebs, die auf eine Behandlung mit bestimmten Medikamenten hinweist.

# Wozu braucht man Biomarker für Alzheimer Demenz?

Jetzt:

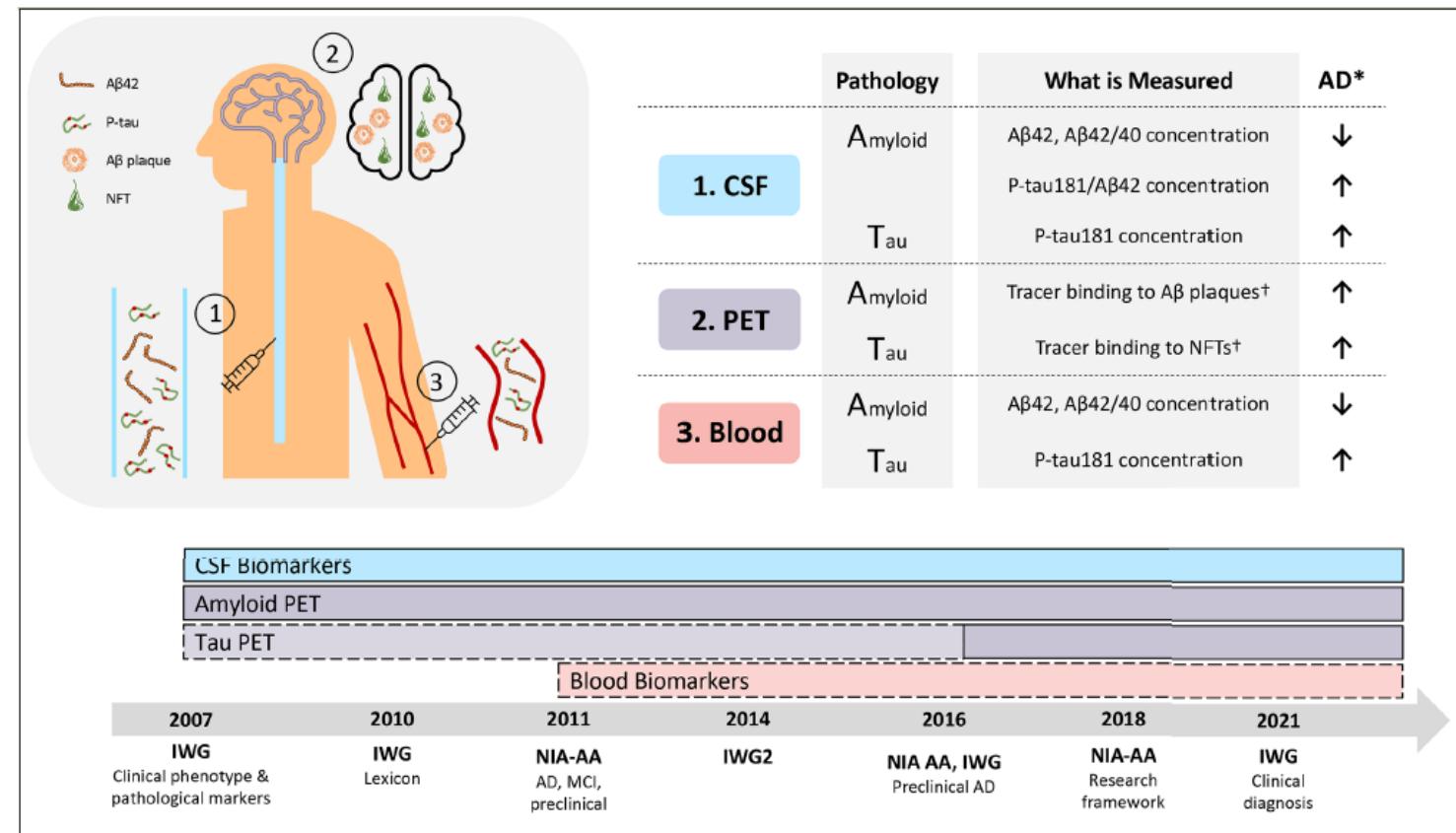
- Unterscheidung von anderen Demenzformen
- Rasches erkennen, welcher Patient von einer bestimmten Therapie profitieren könnte
- Ausschluss einer Alzheimer Erkrankung

In Zukunft:

- Früherkennung bevor die Erkrankung ausbricht
  - Möglicherweise Therapien um den Ausbruch verzögern/verhindern können
  - Aktiver Vorsorgemaßnahmen

# Welche diagnostischen Möglichkeiten gibt es bereits?

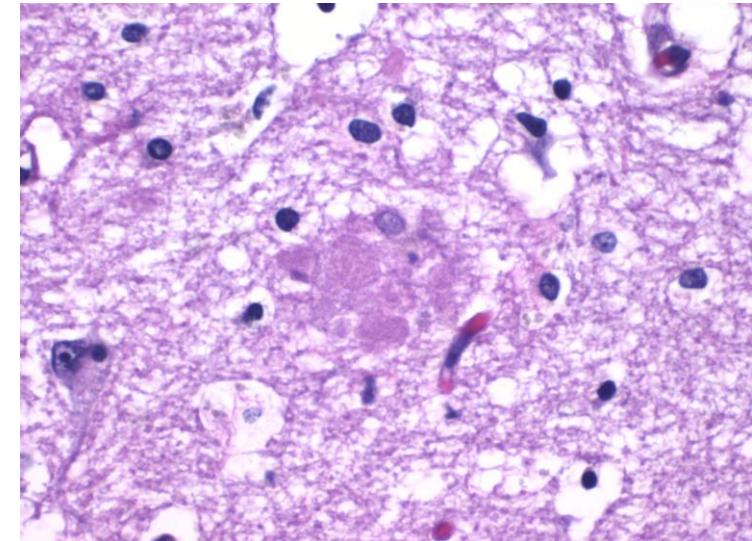
- Autopsie
- PET CT zum Nachweis der Plaques
- Amyloid/Tau Protein Bestimmung aus dem Liquor
- Seit Kurzem ist ein Bluttest zur Alzheimer Diagnostik in Europa zugelassen



J Prev Alz Dis 2023;3(10):426-442

# Was messen wir?

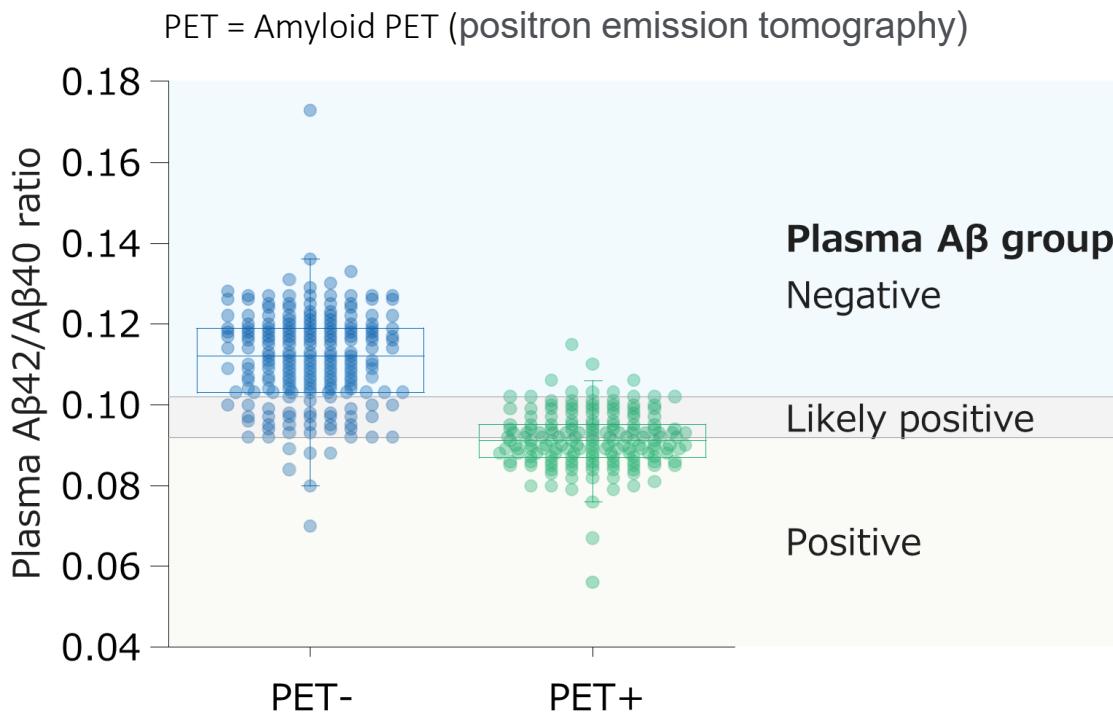
- Charakteristisch für die Alzheimer Erkrankung sind  $\beta$ -Amyloid Plaques
- Die Plaques bestehen aus  $\beta$ -Amyloid Protein
- Die verminderte Clearance des (Plaquebildenden) Amyloid  $\beta_{42}$  Fragments führt zu niedrigeren Spiegeln im Liquor
- Ein kleiner Teil des  $A\beta_{42}$  und des (normalen)  $A\beta_{40}$  Proteins sind auch im Blut nachweisbar.
- Die  $A\beta42/A\beta40$  Ratio könnte daher als Marker für die Plaquebildung dienen
- Das Problem: Die Konzentrationen sind extrem gering und es ist schwierig Proteine im Femtomolbereich zu messen



Quelle: Wikimedia, Mikael Häggström, M.D.

# Was kann der Bluttest?

Three group classification allowed our plasma A $\beta$  assay to achieve PPV and NPV  $\geq 90\%$  with majority of participants classified as positive or negative A $\beta$  groups.



Plasma A $\beta$ group	Predictive value	Frequency
Negative (A $\beta 42/A\beta 40 > 0.102$ )	95.8% (NPV)	44.5%
Likely positive (0.092 < A $\beta 42/A\beta 40 \leq 0.102$ )	68.4% (PPV)	25.6%
Positive (A $\beta 42/A\beta 40 \leq 0.092$ )	90.1% (PPV)	29.9%

Using single cut-off value (0.102), NPV and PPV were 94.0% and 79.6%, respectively. Amyloid PET status was determined by Centiloid method

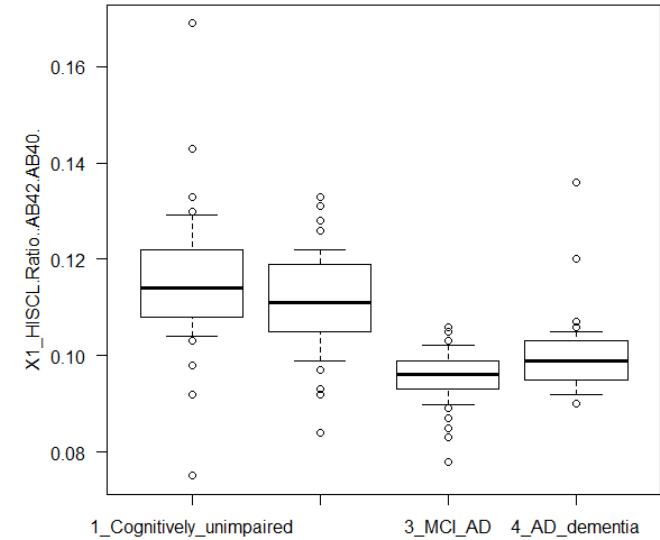
Yamashita et al., "Three group classification of participants based on fully automated plasma  $\beta$ -amyloid measurements to achieve high positive and negative predictive values", CTAD, 2022

# Was bedeutet das Ergebnis?

- Ein negatives Ergebnis schließt zu ~95%  $\beta$ -Amyloid Plaques als Demenzursache aus
- Ergebnis im Graubereich:  $\beta$ -Amyloid Pathologie möglich (~65%)
- Ein positives Ergebnis weist mit 90% Wahrscheinlichkeit eine  $\beta$ -Amyloid Pathologie nach

# Hat der Test eine Prognostische Bedeutung?

- Die A $\beta$ 42/40 Ratio zeigt eine verminderte Clearance des plaquebildenden  $\beta$ 42 Amyloids an
- Der Test erkennt auch Vorstufen von Alzheimer
- Ähnlich wie im Liquor dürfte im Plasma eine verminderte A $\beta$ 42/40 Ratio der Demenz vorangehen.
- Pre-symptomatische Patienten haben bereits 5-10 Jahre vor Ausbruch eine auffällige A $\beta$ 42/40 Ratio (Alzheimer's Dement. 2022;18:2669–2686.)
- In Zukunft:
  - Ein zusätzlicher Biomarker (pThau) zeigt auch an welche Patienten besonders von den neuen Therapien profitieren werden
- Die A $\beta$ 42/40 Ratio dürfte nicht mit dem Demenzgrad korrelieren



# Welche Kandidaten gibt es für Bluttests?

- **Plasma Amyloid  $\beta$ 42/ $\beta$ 40 Ratio:**
  - Nachteil:
    - kleine Änderungen (~10%) müssen präzise gemessen werden
    - Keine Korrelation zur Schwere der Erkrankung
  - Vorteil:
    - In Europa zugelassen zur Alzheimer Testung
    - Die meisten Studien zu diesem Marker
- **Plasma phosphoryliertes Tau (P-Tau 181, P-Tau 217)**
  - Nachteil:
    - Derzeit kein zugelassener Test verfügbar
  - Vorteil:
    - Stärkerer Anstieg bei Patienten (250%-600%)
    - Korrelation mit der Schwere der Demenz
    - Marker für Therapie-Ansprechen mit Antikörpern
    - Zahlreiche Studien dazu.
- **Plasma Neurofilamente**
  - Nachteil:
    - Unspezifischer Marker Axonschädigungen (bei jeder neurodegenerativen Erkrankung erhöht)
    - Derzeit kein zugelassener Test verfügbar
  - Vorteil:
    - Korrelation mit der Schwere der neuronalen Schädigung.

# Was bedeutet das für die Praxis

- Demenz ist primär eine klinische Diagnose
- Bluttests haben gezeigt, dass Sie recht zuverlässig eine Demenz vom Alzheimer Typ bestätigen können
  - Sie korrelieren sehr gut mit anderen etablierten Testverfahren (Liquor, Pet-CT)
  - Die Tests sind mittlerweile Routinetauglich und robust.
- Möglicherweise weisen positive Bluttests vor Erkrankung auf eine beginnende Plaquepathologie hin.
- Die Bestätigung der Diagnose erfolgt (derzeit noch) mittels PET oder Liquordiagnostik

## In Zukunft

- In den nächsten Jahren wird es möglicherweise kausale Therapien geben bei denen Patienten von einer Frühdiagnostik profitieren können.
- Es werden die Patienten ausgewählt werden können die besonders von den neuen Therapien profitieren könnten

# Es könnte auch etwas anderes sein

## Basislabor:

Lt. AMWF Leitlinie:

- Blutbild,
- Elektrolyte (Na, K, Ca)
- GOT, Gamma-GT
- Kreatinin (eGFR), Harnstoff
- CRP, TSH, Vitamin B12

Sinnvoll wäre auch:

- Retikulozyten, Ferritin
- Blutzucker, Hba1c
- Gesamteiweiß
- BNP
- Bei Männern ev. Testosteron



# Danke für Ihre Aufmerksamkeit

**labors.at**

*Dem Menschen den richtigen Wert geben.*

9x in Wien

Tel.: (01) 260 53 - 0 | Fax: (01) 260 53 - 500

mail@labors.at | [www.labors.at](http://www.labors.at)