

INSTAND-Ringversuch für Destruktions- und Demenzmarker

Wege zur standardisierten Liquordiagnostik

Manfred Uhr, Patricia Kaiser

Demenzmarker im Liquor können schon Jahre bis Jahrzehnte vor Ausbruch der Krankheit wertvolle klinische Anhaltspunkte geben. Ringversuche zeigen allerdings, dass Methodik und Entscheidungsgrenzen einer Revision und Standardisierung bedürfen. INSTAND e. V. unterstützt eine entsprechende europäische Initiative.

Schlüsselwörter: M. Alzheimer, Demenzmarker, Liquordiagnostik, Ringversuch

Demenzsyndrome sind häufige gerontopsychiatrische Erkrankungen mit einer recht hohen Prävalenz von 6 bis 8% für die mittelschweren und schweren Formen. Man unterscheidet primäre Ursachen, bei denen direkt das Gehirn erkrankt, von sekundären, beispielsweise toxischen Auslösern oder peripheren Systemerkrankungen, die sich auf das Gehirn auswirken.

Die Unterscheidung zwischen reversiblen und irreversiblen kognitiven Defiziten hat hohe klinische Relevanz. So kann es beispielsweise schwierig sein, rein klinisch zwischen kognitiven Einschränkungen bei einer Depression im Alter (depressive Pseudodemenz) und den Frühstadien einer Alzheimer-Demenz (AD) zu unterscheiden.

Demenzmarker

In all diesen Fällen kann die liquorbasierte neurochemische Demenzdiagnostik wichtige Hinweise geben. Klinisch ausreichend validierte Liquormarker der Alzheimer-Demenz sind Beta-Amyloid 1–42 (A β 1–42), Gesamt-Tau und Phospho-Tau 181. Die kombinierte Auswertung dieser Biomarker im Sinne eines diagnostischen Musters ist der Bestimmung von Einzelmarkern deutlich überlegen. Für eine Alzheimer-Demenz sprechen erniedrigtes A β 1–42

sowie erhöhtes Gesamt-Tau und Phospho-Tau. Dabei können für die Differenzierung der AD gegenüber einer heterogenen Gesamtgruppe anderer Erkrankungen Sensitivitäten und Spezifitäten von 80 bis 90% erreicht werden. Nach neueren Erkenntnissen ist der A β -Quotient (1–42/1–40) der Messung von A β 1–42 alleine deutlich überlegen.

Prädiktiver Nutzen

Der zeitliche Verlauf dieser Biomarker ist zu beachten. Bereits 20 Jahre vor dem Auftreten von klinisch manifesten Demenzsymptomen der AD kann es beispielsweise zu einer selektiven Erniedrigung von A β 1–42 bezogen auf A β 1–40 kommen. Die Gesamt-Tau- und Phospho-Tauerhöhung im Liquor folgen Jahre später, jedoch ebenfalls noch vor der klinischen Manifestation.

Die frühe Abnahme von A β 1–42 ist mit der spezifischen molekularen Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit assoziiert, wogegen die Erhöhung von Gesamt-Tau und Phospho-Tau später einsetzt und die neuronale Zellschädigung (Destruktionsmarker) widerspiegelt. Auch eine rasch progrediente Neurodegeneration, etwa bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, kann zu extremer Erhöhung von Gesamt-Tau führen.

Ringversuche

INSTAND e. V. bietet zweimal im Jahr einen Ringversuch für A β 1–42, Gesamt-Tau und Phospho-Tau an. Ab 2018 wird das Programm durch den β -Amyloid Quotienten (1–42/1–40) ergänzt. Die Teilnehmer erhalten eine stabilisierte Liquorprobe und einen Fragebogen für Angaben über die Methodik und die von den Laboratorien verwendeten Entscheidungsgrenzen (Cut-off). Die Ergebnisse werden in verdichteter Form herstellerbezogen ausgewertet und in Kommentaren diskutiert. Die Teilnehmer erhalten Median, Variationskoeffizienten, Teilnehmerzahl und Bestehensquoten sowie eine Grafik mit den Ringversuchsergebnissen in Bezug zu den laborspezifischen Grenzwerten (Abb. 1).

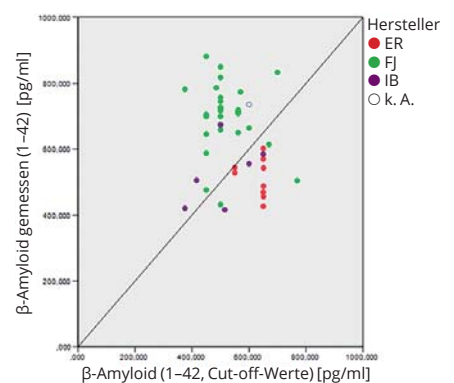


Abb. 1: Cut-off- und gemessene Werte für β -Amyloid 1–42. Assay-Hersteller Euroimmun (ER), Fujirebio (FJ) und IBL (IB).



INSTAND

Excellence in Quality

Beste internationale Vernetzung

Die interdisziplinäre, gemeinnützige, wissenschaftlich- medizinische Fachgesellschaft INSTAND e. V. mit ihren mehr als 300 Mitgliedern ist als von der Bundesärztekammer bestellte Referenzinstitution in der Qualitätskontrolle medizinischer Laboratorien in Deutschland und weltweit tätig.

Darüber hinaus ist INSTAND Mitglied in vielen nationalen und internationalen Fachgesellschaften und Normungsgremien, also wissenschaftlich bestens international vernetzt.

Unsere Ziele

- Optimale Patientenversorgung durch verbesserte Diagnostik, Therapieüberwachung, Nachsorge und Rehabilitation in der Medizin
- Früherkennung von Erkrankungen durch Verbesserung der Qualität der Laboranalysen und ihrer Bewertung
- Förderung der Forschung zur Qualitätssicherung in der Labormedizin
- Fortbildung in allen Bereichen der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik

Unsere Ringversuche

POCT
Hormone

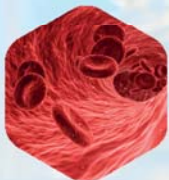


Klinische Chemie



Immunologie
Mikrobiologie

Hämatologie
Hormone




Immunhämatologie/
Hämostaseologie



Molekularbiologie

Unser RV-Online-System

 Bestellung

 Werteeingabe

 Ergebnisse

<https://rv-online.instandev.de>

Methodische Diskrepanzen

Kritisch zu sehen ist, dass zwischen den Messwerten und Entscheidungsgrenzen der einzelnen Labore keine Korrelation besteht. Laborspezifische Verfahrens- und Herstellerunterschiede gehen also nicht ausreichend in die **cut-off-Werteermittlung** der einzelnen Labore ein.

Darüber hinaus ist zu sagen, dass der präanalytische Einfluss – bei für alle Ringversuchsteilnehmer gleichem Probenmaterial – wegfällt.

Ebenfalls kritisch sehen wir die herstellerbezogenen Abweichungen der Messergebnisse untereinander. Dies liegt daran, dass die Messverfahren für diese Analyte bisher nicht standardisiert wurden. Vor allem die uneinheitliche Kalibration der Verfahren führt zu großen Unterschieden der Messergebnisse (Abb. 1).

Referenzwerte

Auch die Referenzintervalle, die „gesund“ von „krank“ unterscheiden sollen, sind mangels einheitlicher Kalibration nicht klar definiert. Es werden lediglich methodenabhängige Cut-off-Werte zur Beurteilung der Messergebnisse herangezogen. Die klinische Interpretation der

Messergebnisse ist daher oftmals nicht eindeutig. Hier zeigt sich klar die Notwendigkeit einer Standardisierung und Rekalibrierung der Analyseverfahren für β -Amyloid – und zwar auf der Ebene der Richtigkeit unter Verwendung von Referenzmessverfahren und zertifizierten Referenzmaterialien als metrologischen Bezug.

Diese Standardisierung ist Aufgabe des europäischen Verbundprojekts EMPIR (Project No. 15HLT02 ReMiND, www.euramet.org/research-innovation/) unter wissenschaftlicher Leitung der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB). INSTAND unterstützt dieses Projekt als wissenschaftlicher Partner mit der Zielsetzung, zukünftig über zuverlässigere labordiagnostische Werkzeuge für die Diagnostik bei M. Alzheimer zu verfügen.

Des Weiteren wäre zu klären, was die Cut-off-Werte letztendlich aussagen sollen: Sind sie von diagnostischer Relevanz für eine Erkrankung oder Hinweis auf eine β -Amyloid-Pathologie in den Gehirnen von vielleicht sogar noch nicht Erkrankten? Letzteres könnte für krankheitsmodifizierende Behandlungsansätze schon vor Erkrankungsausbruch von erheblicher Bedeutung sein. 🌸



INSTAND e. V., eine Referenzinstitution für die Organisation von labormedizinischen Ringversuchen und Fortbildungen, bietet ab dem 1. Mai 2018 für MTLAs auch individuelle CME-Fortbildungen zu folgenden Themen an:

- Präanalytik
- Urinsediment

Diese Veranstaltungen sind über die Homepage des Freiwilligen Fortbildungszertifikats abrufbar und mit zwei CME-Punkten zertifiziert. Derzeit können die Module kostenfrei bearbeitet werden.

Weitere Infos: fortbildung-zertifikat.de

Dr. med. Cornelia-C. Schürer
www.instand-ev.de



PD Dr. med. Dr. rer. nat. Manfred Uhr
Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
uhr@psych.mpg.de

Dr. Patricia Kaiser
INSTAND e. V., Düsseldorf
kaiser@instand-ev.de

Unsere Partnerverbände

Innovationsmanagement in der Medizin ist eine Herausforderung, die nur in Kooperation mit Partnern zu meistern ist. Die nachfolgend aufgeführten Verbände informieren uns stets über aktuelle Themen aus ihren Fachgebieten und tragen zur Verbreitung ihrer Botschaften durch Verbandsabonnements und Verteilung auf Fachtagungen bei.

- ALM Akkreditierte Labore in der Medizin e. V.
- Ärztliches Qualitätslabor e. V.
- BDL Berufsverband Deutscher Laborärzte e. V.
- BDP Bundesverband Deutscher Pathologen e. V.
- BIO Deutschland e. V.
- BNLD Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik e. V.
- DELAB e. V.
- DGKL Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.
- Diagnostik Net-BB Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e. V.
- DIW-MTA Deutsches Institut zur Weiterbildung für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin e. V.
- Forum MedTech Pharma e. V.
- GSEV German Society for Extracellular Vesicles
- GMDS Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V.
- IGLD Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin und Durchflusszytometrie e. V.
- IZB Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie
- saarland.innovation&standort e. V.
- SULM Schweizerische Union für Labormedizin
- VBU Vereinigung Deutscher Biotechnologie-Unternehmen
- VDGH Verband der Diagnostica-Industrie e. V.