

Einleitung

Malavika Tampi (Alzheimer's Association): Ich grüße Sie alle. Willkommen bei Global Insights, Local Impact: Praktische Vorgehensweisen zur Einbindung von Biomarkern in die Alzheimer-Versorgung.

Dieses akkreditierte Fortbildungsprogramm für Ärzt:innen wird von Decera Clinical Education präsentiert und durch einen Bildungszuschuss von Lilly unterstützt.

Mein Name ist Malavika Tampi. Ich bin Direktorin für Leitlinienentwicklung bei der Alzheimer's Association und übernehme heute die Moderation.

Referierende

Ich möchte Ihnen zunächst unser Gremium aus internationalen Experten vorstellen, die wir heute hier begrüßen dürfen:

- Dr. Atsushi Iwata vom Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology;
- Dr. Sebastian Palmqvist vom Universitätskrankenhaus Skane und der Universität Lund;
- Dr. Jiong Shi von der University of Science and Technology of China; und
- Dr. Scott Turner vom MedStar Georgetown University Hospital.

Vielen Dank, dass Sie alle heute hier sind.

Bitte beachten Sie, dass die Referierenden ihre individuellen klinischen Einschätzungen darlegen werden. Die hier geführte Diskussion sollte nicht als Empfehlung der Alzheimer-Gesellschaft verstanden werden.

Offenlegungen

Hier finden Sie alle unsere Offenlegungen. Bitte nehmen Sie sich einen Moment Zeit, um diese Informationen durchzulesen.

Lernziele

Die Lernziele des heutigen Tages umfassen:

- Die Bewertung neuer Erkenntnisse zum klinischen Nutzen blutbasierter Biomarker im Hinblick auf eine zeitnahe und genaue Diagnose der Alzheimer-Krankheit;
- Die Ermittlung von Patient:innen, bei denen Untersuchungen blutbasierter Biomarker individuelle Behandlungspfade unterstützen können;
- Die Anwendung evidenzbasierter Strategien und klinischer Leitlinien zu Biomarker-Untersuchungen, um die klinische Entscheidungsfindung und die Überweisungen entlang des gesamten Versorgungskontinuums bei Alzheimer-Erkrankungen zu steuern.

Klinische Behandlungspfade zur Erkennung und Diagnose von Alzheimer und anderen Demenzerkrankungen

Nun wenden wir uns den klinischen Behandlungspfaden für die Erkennung und Diagnose der Alzheimer-Krankheit und anderen Demenzerkrankungen (ADRD) zu.

Ich übergebe das Wort an Dr. Scott Turner, der Ihnen einen kurzen Überblick über die aktuellen klinischen Erkennungs- und Diagnoseverfahren aus US-amerikanischer Perspektive geben wird. Dr. Scott?

Dr. Raymond Scott Turner (MedStar Georgetown University Hospital): Vielen Dank für die Einführung. Und ich danke Ihnen allen für Ihre Anwesenheit. Ich habe den Eindruck, dass sich im Bereich der Alzheimer-Krankheit aufgrund der in den letzten Jahren erzielten Fortschritte eine völlig neue Situation ergeben hat.

*Alzheimer's Association DETeCD-ADRD Clinical Practice Guideline 2024
(Klinische Praxisleitlinie 2024 zu DETeCD-ADRD der Alzheimer's Association)*

Wie gehen wir bei einer Alzheimer-Diagnose vor? Dieses Konsenspapier des Gremiums wurde im Jahr 2024 veröffentlicht und befasst sich mit sieben Kernelementen, deren Beurteilung bei Patient:innen mit Verdacht auf eine möglicherweise durch Alzheimer oder eine andere demenzartige Alterserkrankung bedingte kognitive Beeinträchtigung empfohlen wird.

Erster Schwerpunkt ist die Festlegung gemeinsamer Ziele für den Diagnoseprozess mit der Patientin/dem Patienten und der Betreuungsperson. Im Idealfall sind sich alle einig und bemühen sich um die Diagnose eines medizinischen Problems.

Anschließend beginnen wir natürlich mit der Vorgeschichte. Es ist wichtig, die Krankengeschichte sowohl von der Patientin/vom Patienten als auch von der Betreuungsperson zu erfragen. Dabei stellen wir oft fest, dass die Schilderungen stark voneinander abweichen. Ein typisches Szenario ist, dass die Patientin/der Patient mehr oder weniger sagt: „Mir geht es gut, das ist halt so, wenn man älter wird, das ist kein Problem“, während die Betreuungsperson wesentlich mehr darüber berichtet.

Ein Psychiater würde dies möglicherweise als Leugnen bezeichnen. Ein Neurologe spricht in diesem Zusammenhang möglicherweise von Anosognosie. Es ist eine Art mangelndes Bewusstsein für das Problem, von dem man betroffen ist. Es kann auch erforderlich sein, die Betreuungsperson getrennt von der Patientin/vom Patienten zu befragen, um eine genauere Anamnese zu erhalten. In der Regel können wir dies jedoch gemeinsam durchführen.

Im Rahmen der Anamnese sollten wir uns sowohl auf die kognitiven Fähigkeiten als auch auf die Funktionen und das Verhalten konzentrieren. Mit „Verhalten“ meine ich beispielsweise Depressionen, Angstzustände, Schlaflosigkeit, möglicherweise Psychosen, Paranoia sowie andere Verhaltensänderungen, die Anzeichen oder Symptome der Alzheimer-Krankheit darstellen können.

Weiter geht es mit Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes, hohem Cholesterinspiegel, familiärer Vorbelastung, traumatischer Hirnverletzung, Depressionen in der Vorgeschichte usw. sowie der sozialen Anamnese.

Im Anschluss daran fahren wir mit der Untersuchung fort. Im Rahmen der Untersuchung empfehlen wir die Durchführung einer formellen kognitiven Beurteilung in Form eines validierten kognitiven Tests. Natürlich würden wir Tests wie MMSE, MoCA oder SLUMS bevorzugen, die etwa fünf oder zehn Minuten Zeit in Anspruch nehmen; da Ihnen diese Zeit jedoch möglicherweise nicht zur Verfügung steht, gibt es mehrere Alternativen. Eine Option ist die Durchführung einer kurzen kognitiven Beurteilung, die nur zwei oder drei Minuten in Anspruch nimmt. Eine weitere Alternative wäre die Vereinbarung eines separaten Termins für einen kognitiven Test.

Oder Sie beauftragen eine beliebige andere medizinische Fachkraft in der Praxis mit der Durchführung einer kognitiven Untersuchung. Es muss nicht unbedingt der Arzt (MD oder DO) in der Praxis sein, der dies übernimmt.

Kommen wir nun zur Diagnosestellung: Handelt es sich bei dieser Person um einen normalen Alterungsprozess und eine normale kognitive Leistungsfähigkeit? Hat diese Person subjektive Gedächtnisprobleme oder eine leichte kognitive Beeinträchtigung, d. h. eine nachlassende kognitive Leistungsfähigkeit, die schlechter ist als zuvor und schlechter als für ihr Alter und ihren Bildungsstand zu erwarten wäre, bei der jedoch die Selbstständigkeit und die Funktionsfähigkeit erhalten bleiben? Oder sind Unabhängigkeit und Funktionsfähigkeit inzwischen beeinträchtigt? Das fällt bereits in den Bereich der Demenz. Es gibt leichte, mittelschwere und schwere Stadien.

Kommen wir nun zu den möglichen Ursachen der Demenz, also zu den pathologischen Grundlagen. Die häufigste Pathologie ist natürlich die Alzheimer-Krankheit. Es gibt aber auch noch andere. An dieser Stelle kommen die Bluttests ins Spiel, über die wir später noch sprechen werden, um die Diagnose zu unterstützen und die pathologische Ursache des kognitiven Rückgangs zu ermitteln.

Beurteilung von Patient:innen mit Verdacht auf kognitive Beeinträchtigung: In der Primärversorgung

Sie sehen hier das empfohlene Ablaufdiagramm für die Primärversorgung. Ich würde mich nicht allzu lange damit aufhalten, da dieses Konzept derzeit auf der Grundlage der neueren Bluttesttechnologien und deren Beitrag zur Diagnosestellung und Patientenbeurteilung in der Klinik überarbeitet wird.

Natürlich würde die diagnostische Abklärung mit der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, einigen kognitiven Tests und anschließend grundlegenden Bluttests beginnen. Dazu gehören ein großes Blutbild (CBC), ein chemisches Profil, TSH, B12 und gegebenenfalls weitere Untersuchungen, je nach Indikation, möglicherweise auch HIV oder Syphilis, sofern Risikofaktoren vorliegen oder in der Anamnese entsprechende Hinweise darauf vorliegen.

Unter Umständen empfiehlt es sich, einen Neuropsychologen hinzuzuziehen, wenn Sie sich bei Ihrer kognitiven Beurteilung nicht ganz sicher sind, wenn es sich um einen ungewöhnlichen oder schwierigen Fall handelt oder wenn möglicherweise rechtliche oder leistungsbezogene Fragen mit der Beurteilung verbunden sind.

Je nachdem, wie sicher Sie sich Ihrer Sache sind und wie umfangreich Ihre bisherigen Untersuchungen waren, sollten Sie gegebenenfalls einen Demenzspezialisten hinzuziehen. Oder wenn Sie sich sicher sind, können Sie die Abklärung fortsetzen und eine MRT-Untersuchung des Gehirns durchführen lassen. Eine MRT ist einer CT vorzuziehen; es sollte jedoch eine neurobildgebende Untersuchung durchgeführt werden, um strukturelle Veränderungen festzustellen und nach anderen Ursachen für Demenz zu suchen, insbesondere nach Schlaganfällen, bei Tumoren und anderen Ursachen für kognitiven Verfall.

Beurteilung von Patient:innen mit Verdacht auf kognitive Beeinträchtigung: Fachbereich Demenzerkrankungen

Sollte eine Patientin/ein Patient tatsächlich einen Demenzspezialisten aufsuchen, gibt es natürlich neben den Bluttests noch weitere Untersuchungen, die in Betracht gezogen werden können und die in die nächste Version dieser Ablaufdiagramme aufgenommen werden. Die Demenzspezialisten möchten möglicherweise weitere Blut- oder Liquoruntersuchungen durchführen, würden einen Glukose-PET-Scan in Betracht ziehen, um eine frontotemporale Demenz von der Alzheimer-Krankheit abzugrenzen, und könnten eine Lumbalpunktion in Betracht ziehen, um Proteine im Liquor zu untersuchen, darunter A-beta 40/42, Tau und phosphoryliertes Tau im Liquor.

Zudem könnte ein Amyloid-PET-Scan in Betracht gezogen werden, um die Ursache für den kognitiven Rückgang zu ermitteln und festzustellen, ob es sich um die Alzheimer-Krankheit handelt. Möglicherweise würden auch Bluttests einbezogen, um zu entscheiden, ob Patienten getestet werden sollen und ob anschließend eine Lumbalpunktion oder ein Amyloid-PET-Scan durchgeführt werden soll.

Selbstverständlich können Fachärzt:innen auch Neuropsychologen hinzuziehen, falls eine weitere kognitive Beurteilung erforderlich ist. Der Neuropsychologe wird dann drei bis vier Stunden mit dem Patienten verbringen, um eine standardisierte Reihe kognitiver Tests – unter Berücksichtigung der für das Alter und den Bildungsstand des Patienten geltenden Normwerte – durchzuführen und einen Bericht über die kognitiven Fähigkeiten zu erstellen.

In den wenigen Fällen, in denen eine mögliche autosomal-dominante Mutation im Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit vorliegt – weltweit gibt es etwa 200 Stammbäume, bei denen eine Mutation entweder im APP-, Presenilin-1- oder Presenilin-2-Gen festgestellt wurde –, kann eine genetische Beratung in Anspruch genommen werden, um die Durchführung von Gentests bei diesen Personen zu erörtern.

Anschließend werden all diese Informationen, die Anamnese, die Untersuchung sowie alle Biomarkeruntersuchungen zusammengefasst, um eine Diagnose zu stellen – sei es eine normale subjektive Sorge hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten, eine leichte kognitive Beeinträchtigung oder eine Demenz – und um schließlich die pathologische Grundlage zu ermitteln. Beispielsweise könnten Sie feststellen, dass bei einer Patientin/einem Patienten aufgrund einer Alzheimer-Pathologie eine leichte kognitive Beeinträchtigung vorliegt. Sollten die Ergebnisse der Liquor- oder Bluttests oder des Amyloid-PET-Scans auf eine Alzheimer-Pathologie hindeuten, könnten wir auch zu einer anderen Diagnose gelangen, wie beispielsweise einer Lewy-Körperchen-Demenz, einer frontotemporalen Demenz, einer vaskulären Demenz usw.

Traditionelle und neuartige AD-Biomarker

Wie bereits erwähnt, eröffnet sich hier eine völlig neue Welt mit den neuartigen Biomarkern, insbesondere den in den letzten Jahren entwickelten Bluttests. Die ersten Biomarker waren eigentlich bildgebende Verfahren, also Computertomographie und MRT. Diese können durch Volumetrie, beispielsweise quantitative MRT oder funktionelle MRT, noch weiter verfeinert werden.

Bei den PET-Scans verwenden wir einen Liganden, der die Glukoseaufnahme misst – einen Fluordesoxyglukose-PET-Scan, der bereits seit zwei oder drei Jahrzehnten zur Verfügung steht. In jüngerer Zeit sind Amyloid-PET und Tau-PET hinzugekommen, mit denen wir die Marker der Alzheimer-Pathologie in vivo bei lebenden Patienten erkennen können.

Darüber hinaus haben wir Proteine in der Rückenmarksflüssigkeit untersucht, darunter A-beta, Tau, phosphoryliertes Tau-181, 217 und weitere.

In jüngster Zeit sind die Bluttests stark in den Vordergrund getreten. Mehr darüber werden Sie von Dr. Palmquist erfahren. Diese umfassen den Beta-Amyloid-Quotienten, phosphoryliertes Tau-181 und 217, Neurofilament Leichtkette (NfL) zur Untersuchung der Neurodegeneration sowie GFAP (gliales fibrilläres saures Protein) zur Untersuchung von Gliose oder Entzündungen im Gehirn. Und dann natürlich die Quotienten.

Als erster von der FDA zugelassener Plasmatest wurde 2025 der P-tau217/A-beta-42-Quotient zugelassen. Der zweite war P-tau181, der ebenfalls im Jahr 2025 zugelassen wurde.

Zudem sind zahlreiche digitale Biomarker derzeit in der Entwicklung, auf die wir heute jedoch aus Zeitgründen nicht näher eingehen können.

Entwicklungspfade der AD-Biomarker-Veränderung

Wenn man all diese Biomarker auf einer Zeitachse oder in einem Zeitrahmen darstellt, erhält man die sogenannten Jack-Kurven, benannt nach Cliff Jack von der Mayo Clinic. Diese treten auf, wenn die Biomarker altersbedingt abweichende Werte annehmen. Als erstes lässt sich eine Veränderung beim Amyloid feststellen. A-beta 42 nimmt im Liquor und im Plasma ab und steigt im Hirnparenchym in Form abgelagerter Amyloide an, wie durch die Amyloid-PET nachgewiesen wird.

Da dies der erste Biomarker ist, bei dem Abweichungen auftreten, haben wir die Amyloid-Kaskaden-Hypothese entwickelt, wonach das Amyloid weitere pathologische Vorgänge auslöst, darunter Aggregate aus phosphoryliertem Tau in Form von Tangles, die im Liquor und mittels Tau-PET-Bildgebung nachgewiesen werden können. Dies führt zum Absterben von Nervenzellen und zum Austritt von Proteinen wie Neurogranin und leichtem Neurofilament in die Rückenmarksflüssigkeit und anschließend ins Blut.

Letztlich führt dies alles zum Verlust von Synapsen, Neurotransmittern und Neuronen. Diese Verluste lassen sich im MRT-Befund als Atrophie nachweisen und führen schließlich zu einem kognitiven und funktionellen Verfall.

Wir haben zudem festgestellt, dass diese Biomarker bereits 10 bis 20 Jahre vor dem Auftreten klinischer Anzeichen oder Symptome abnormale Werte annehmen.

AA-SNMMI-Kriterien für die angemessene Anwendung von Amyloid- und Tau-PET

So sehen typische Amyloid-PET-Scans aus. Es gibt drei von der FDA zugelassene Biomarker für Amyloid-Liganden. Das sind Flutemetamol, Florbetaben und Florbetapir, wie hier gezeigt. Bei den oberen Abbildungen handelt es sich um negative PET-Scans.

Auf den Negativbildern hier ist eine unspezifische Anreicherung in den Bahnen der weißen Substanz zu erkennen. Sobald die Abgrenzung zwischen weißer und grauer Substanz nicht mehr erkennbar ist, bedeutet dies, dass auch im Kortex eine Ligandenaufnahme stattfindet, und das spricht für einen positiven Amyloid-PET-Befund. Man kann außerdem erkennen, dass der positive Amyloid-PET-Scan eine Tracer-Aufnahme bis hinauf zum Schädel aufweist. Auf diese Weise können Sie die negativen Amyloid-PET-Scans von den positiven Amyloid-PET-Scans unterscheiden. Der Konvention entsprechend ist Flutemetamol rot, die beiden anderen hingegen schwarz und weiß dargestellt.

Hier unten rechts sehen Sie eine Tau-PET-Aufnahme; in der klinischen Praxis werden solche Aufnahmen normalerweise nicht angefertigt. Sie werden hauptsächlich für Forschungszwecke verwendet. Oben ist eine negative Tau-PET-Aufnahme und unten eine positive Tau-PET-Aufnahme zu sehen. Bislang gibt es nur einen von der FDA zugelassenen Tau-PET-Liganden.

NIA-AA-Forschungsrahmen 2018: AT(N)-Klassifizierungsschema

Im Jahr 2018 wurden die Biomarker gemäß dem sogenannten AT(N)-Klassifizierungsschema klassifiziert. A steht für Amyloid und zeigt aggregiertes A-beta. A-Beta-Messungen im Liquor oder Plasma oder in der Amyloid-PET-Bildgebung. T ist das Tau-Protein bzw. die Tau-Fibrillen, vorwiegend phosphoryliertes Tau, wie es in der Zerebrospinalflüssigkeit und mittels Tau-PET gemessen wird. N steht dabei für Neurodegeneration, d. h. das Austreten von Proteinen beim Absterben von Neuronen in den Liquor und anschließend ins Plasma. Dabei könnte es sich sowohl um den gesamten Tau-Anteil als auch um Neurofilament-Leichtketten handeln. Dies lässt sich anhand des Hirnvolumenverlusts im MRT und der abnormalen Glukoseaufnahme im PET-Scan messen.

Das typische Alzheimer-Kontinuum unten links auf dieser Folie zeigt, dass zunächst eine Amyloid-Positivität auftritt, gefolgt von einer Tau-Positivität und anschließend einer Neurodegeneration. Dann stellten wir fest, dass viele Patient:innen nicht diesem Schema entsprechen. Diese Fälle werden als vermutete nicht-amyloide Pathologie oder Nicht-Alzheimer-Pathologie bezeichnet.

Bei einigen handelt es sich in erster Linie um eine Tau-Pathologie; sie werden als PART (primarily age-related tauopathy = primär altersbedingte Tauopathie) bezeichnet. Viele von ihnen weisen TDP43-Aggregate auf, ein weiteres Protein, das sich im alternden Gehirn ansammelt. Die Patient:innen sind amyloid-negativ und tau-negativ, zeigen jedoch kognitive Beeinträchtigungen aufgrund von TDP43-Aggregaten. Diese Fälle werden als LATE (limbisch-dominante, altersbedingte TDP-43-Enzephalopathie) bezeichnet.

NIA-AA-Biomarker-Kategorisierung 2024

Im Jahr 2024 wurde diese Kategorisierung aktualisiert. Nun gibt es die Kategorien T1 und T2 für die Tau-Proteine oder -Fibrillen, wobei T1 als diagnostisch gilt. Diese zeigen sich hier im Liquor sowie im Plasma, vor allem als p-Tau217, welches der beste Indikator für einen positiven Amyloid-PET-Befund ist.

Dies sind die diagnostischen T1-Biomarker. Die T2-Werte sind für die Stadieneinteilung hilfreich. Beispielsweise die Mikrotubuli-Bindungsregion Tau-243 im Plasma oder bei der Tau-PET-Bildgebung. Unverändert sind die Neurodegeneration in Form von Neurofilament-Leichtketten und Entzündungen in Form von GFAP geblieben. Nun haben wir zusätzlich mögliche Begleiterkrankungen wie Alpha-Synuclein oder Lewy-Körperchen, die bei der Parkinson-Krankheit und der Lewy-Körperchen-Demenz auftreten, sowie vaskuläre Veränderungen, die in bildgebenden Untersuchungen festgestellt werden, Veränderungen der weißen Substanz oder Schlaganfälle, sowohl manifeste als auch lakunäre, die in bildgebenden Untersuchungen festgestellt werden. Häufig beobachten wir neben Alzheimer-Erkrankungen auch Begleiterkrankungen, insbesondere bei älteren Menschen.

NIA-AA-Biomarker-Kategorisierung 2024

Hier sehen Sie erneut das Übersichtspapier aus dem Jahr 2024. Ganz oben sind die klinischen Stadien Null, I, II, III und IV.

Stadium I ist das asymptomatische A-plus T-minus und geht dann in das frühe MCI und MCI und Demenz über. Links sind die pathologischen Stadien dargestellt. Wir beginnen mit A, B, C und D. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem positiven Tau-PET-Befund, und das Tau breitet sich im gesamten Gehirn aus.

Der typische Verlauf ist durch den gelben Pfeil gekennzeichnet. Wenn viele Begleiterkrankungen vorliegen, verschieben sich die Kurven nach rechts, und der klinische Zustand ist deutlich schlechter, als man es anhand der Alzheimer-Biomarker erwarten würde. Wenn Patient:innen über Resilienzfaktoren verfügen, wie beispielsweise das APOE2-Gen oder eine mediterrane Ernährung, körperliche Aktivität usw., dann sorgen diese Resilienzfaktoren für einen besseren Gesundheitszustand, als es aufgrund ihrer Alzheimer-Biomarker zu erwarten wäre.

Aktuelle Evidenz für den Nutzen von BBMs in der AD-Diagnostik und -Behandlung

Und damit übergebe ich an Dr. Palmqvist.

Malavika Tampi: Vielen Dank, Scott. Fahren Sie bitte fort, Sebastian.

Dr. Sebastian Palmqvist (Universität Malmö Lund): Vielen Dank für diesen sehr ausführlichen Überblick. Im Folgenden präsentiere ich detailliertere Folien zu blutbasierten Biomarkern.

Was wird mit dem phosphorylierten Tau (P-Tau) gemessen?

Ich möchte zunächst mit den Grundlagen beginnen. Was genau wird mit p-Tau eigentlich gemessen? Denn p-Tau ist der am häufigsten verwendete Biomarker im Blut, der kommerziell angeboten und behördlich zugelassen ist.

Tau und p-Tau sind Bausteine der Mikrotubuli, die als Transportsystem in der Zelle fungieren. Vermutlich wird durch die Ansammlung von Beta-Amyloid-Plaques im Gehirn eine Hyperphosphorylierung und Sekretion von Tau ausgelöst. Diese Hyperphosphorylierung kann an verschiedenen Stellen des Tau-Proteins auftreten, was durch die unterschiedlichen Zahlen hinter „p-Tau“ gekennzeichnet wird. Es kann sich entweder um p-Tau181, p-Tau217 oder p-Tau231 handeln. Diese Varianten weisen leicht unterschiedliche Eigenschaften auf, auf die ich noch zurückkommen werde.

P-Tau wird seit fast drei Jahrzehnten im Liquor gemessen. Die Variante, die wir im Liquor messen, und die einzige im Handel erhältliche Variante ist p-Tau181.

P-Tau wird unabhängig voneinander mit einer Beta-Amyloid-Pathologie bei Alzheimer und andererseits mit der Tau-Fibrillen-Pathologie in Verbindung gebracht. Es handelt sich hierbei um statistische Zusammenhänge. P-Tau misst keine dieser Pathologien, sondern etwas anderes; es steht jedoch mit diesen in Zusammenhang.

Insbesondere zu Beginn der Erkrankung ist p-Tau217 bzw. p-Tau allgemein viel stärker mit reinen Beta-Amyloid-Plaques assoziiert. Mit dem Fortschreiten der Krankheit verstärkt sich der Zusammenhang mit der Tau-Fibrillen-Pathologie im Gehirn zunehmend.

Entwicklungspfade der AD-Biomarker-Veränderung

In Bezug auf die Folie, die Scott gezeigt hat, möchte ich lediglich einige Aspekte aus der Perspektive blutbasierter Biomarker hervorheben. Wie Sie im Zeitverlauf erkennen können, treten die Veränderungen im Plasma fast zeitgleich mit denen im Liquor auf. Ich würde sagen, dass der entsprechende Liquor-Biomarker vielleicht etwas empfindlicher ist.

Was den Anstieg verschiedener p-Tau217-Analytwerte betrifft, so lassen sich die Anstiege bei p-Tau231 vermutlich am frühesten feststellen, gefolgt von Anstiegen sowohl bei p-Tau181 als auch bei p-Tau217. Im Verlauf der Erkrankung beobachten wir weiterhin einen Anstieg von p-tau217. Sowohl bei p-Tau231 als auch bei p-Tau181 ist zu beobachten, dass sich die Werte tendenziell stabilisieren und bereits in einem viel früheren Stadium des Krankheitsverlaufs ein Plateau erreichen.

P-Tau217 ist der vielversprechendste unter den P-Tau-Analyten

Inwiefern unterscheiden sich diese Verfahren im Hinblick auf die Erkennung der AD-Pathologie, gemessen entweder anhand des Liquors oder mittels Amyloid-PET?

Nachstehend sehen Sie die bislang umfangreichste Metaanalyse verschiedener p-Tau-181-Assays sowie eine Zusammenfassung verschiedener p-Tau-217- und 231-Assays. Wie Sie sehen können, lässt sich anhand der AUC-Werte, die die Unterscheidungsgenauigkeit angeben, erkennen, dass p-tau217 die beste Unterscheidungsgenauigkeit aufweist.

Der Grund für die bessere Leistung liegt tatsächlich in der erhöhten Faltung von p-Tau217.

Hier sehen Sie eine Vergleichsstudie, in der verschiedene p-Tau-Assays in derselben Population miteinander verglichen werden. Auch hier liegt p-tau217 klar vorne: Bei Patient:innen mit Alzheimer-Krankheit ist im Vergleich zu Patient:innen ohne Alzheimer-Krankheit ein Anstieg von etwa 500 % bis 600 % zu verzeichnen.

Für p-tau181 gibt es keine entsprechende Zulassung, nicht einmal eine behördliche Genehmigung. P-Tau181 befindet sich im unteren Teil dieser Folie bzw. eines Wald-Diagramms.

Wie sieht es mit dem A β 42/A β 40-Quotienten im Plasma aus?

Wie sieht es mit dem A β 42/A β 40-Quotienten im Plasma aus? Ich möchte dies besonders hervorheben, da mir bei der Umfrage aufgefallen ist, dass dies die Option war, die Sie im Hinblick auf einen eigenständigen Bluttest am stärksten befürwortet haben. Meines Wissens gibt es nur einen zugelassenen eigenständigen A-beta-42/40-Test, doch dieser wird häufig in p-Tau-Tests integriert, deren Ergebnisse den Ärzt:innen mitgeteilt werden.

A-beta 42/40 ist für Kliniker etwas schwieriger anzuwenden, da im Gegensatz zu dem Anstieg um 500 % bis 600 %, den wir bei p-Tau217 beobachten, hier lediglich ein sehr geringer Rückgang von etwa 10 % bis 20 % festzustellen ist. 20 % sind, würde ich sagen, vielleicht etwas zu hoch angesetzt. Üblicherweise liegt der Rückgang zwischen 10 % und 15 %. Dieser kleine Unterschied ist auf peripheres Beta-Amyloid zurückzuführen, das den Kontrast zwischen Alzheimer und Nicht-Alzheimer abschwächt.

Innerhalb einer bestimmten Kohorte könnten die Unterschiede durchaus akzeptabel erscheinen, wenn Sie sich das Feld hier links ansehen, wo ein sehr präziser massenspektrometrischer A-beta-42/40-Assay vorliegt. Zwischen den Kohorten gibt es jedoch erhebliche Unterschiede. Das liegt daran, dass Beta-Amyloid sehr empfindlich darauf reagiert, wie man mit der Probe umgeht, welche Art von Röhrchen man verwendet und sogar, zu welcher Tageszeit man die Probe entnimmt. Deshalb ist es als eigenständiger Biomarker deutlich weniger aussagekräftig.

In Kombination mit p-Tau217 kann es unter Umständen einen gewissen Zusatznutzen bieten. Für sich genommen ist jedoch im Allgemeinen nicht zuverlässig genug.

Von der FDA zugelassene und mit dem CE-Zeichen versehene Lumipulse-Grenzwerte für Plasma im Vergleich zu Liquor

Da wir nun sowohl über einen behördlich zugelassenen Bluttest als auch über einen Liquortest verfügen, ist es interessant zu sehen, wie sich diese beiden Verfahren im Vergleich zueinander verhalten.

Hier haben wir eine Studie, die Amyloid-PET als Referenzstandard verwendet. Sie vergleicht den behördlich zugelassenen Lumipulse-CSF-A-beta-42/40 mit den behördlich genehmigten Grenzwerten und stellt es dem von der FDA zugelassenen Plasma-p-Tau217/A-beta 42-Test gegenüber, und zwar unter Verwendung des Lumipulse-Assays sowie der erst kürzlich erteilten CE-Kennzeichnung (der entsprechenden europäischen Zulassung ausschließlich für Plasma-p-Tau217) und der behördlich genehmigten Grenzwerte.

Im Bereich der Sekundärversorgung weist der Bluttest tatsächlich eine etwas höhere Genauigkeit auf als der Liquortest – oder besser gesagt: eine bessere Übereinstimmung mit der Amyloid-PET. Dies ist auf die höhere Anzahl falsch positiver Ergebnisse bei der Verwendung von Liquor im Vergleich zu Plasma zurückzuführen.

In der Primärversorgung sieht es etwas anders aus. So scheint beispielsweise A-beta 42 im Plasma – zumindest in dieser Studie – etwas schwieriger zu messen zu sein; dies könnte an den analytischen Bedingungen in der Primärversorgung in einem weniger kontrollierten Umfeld liegen. Allerdings weist p-tau217 ein sehr ähnliches Messverhalten auf.

Was bedeutet das? Bedeutet dies, dass Bluttests manchmal genauer sind als Liquoruntersuchungen?

Kein Goldstandard – nur komplementäre Referenzstandards

Ich würde sagen: Nein. Vielmehr möchte ich hier hervorheben, dass A-β 42/40 im Liquor, p-Tau217 im Plasma und der Amyloid-PET jeweils unterschiedliche Aspekte der AD-Pathologie erfassen, und keiner dieser Marker ist aussagekräftiger als der andere.

Es misst nicht-lösliches fibrilläres A-beta, das sich im Laufe der Zeit angesammelt hat. Es wurde also gemessen, was im Gehirn vor sich geht. Dann haben wir noch den A-beta-42/40-Wert im Liquor, der Aufschluss darüber gibt, was gerade geschieht und wie sich die löslichen A-beta-Varianten verhalten.

P-Tau217 oder andere p-Tau-Varianten geben ebenfalls Aufschluss über den aktuellen Zustand, messen jedoch einen anderen Aspekt der Pathologie. Auf der vorherigen Folie ist die geringere Leistungsfähigkeit von CSF-A-beta 42/40 wahrscheinlich auf eine höhere Empfindlichkeit zurückzuführen, wie wir an den sogenannten Jack-Kurven erkennen konnten, bei denen die Kurvenverläufe ansteigen.

Dies ist ein sehr wichtiger Aspekt, der bei der Einführung eines Bluttests berücksichtigt werden muss, denn ich weiß, dass viele Ärzt:innen zunächst jeden Patienten entweder mit einer Liquoruntersuchung oder einer PET nachuntersuchen möchten, um den Bluttest besser kennenzulernen. Ich möchte hier betonen, dass die Tatsache, dass der Liquortest oder der PET-Test nicht dasselbe Ergebnis liefert wie der Bluttest, nicht zwangsläufig bedeutet, dass die Liquoruntersuchung oder der PET-Scan genauer sind als der Bluttest.

Leitlinien der Alzheimer's Association für die klinische Praxis

Abschließend möchte ich einige aktuelle Informationen aus den Leitlinien der Alzheimer's Association zur klinischen Praxis bezüglich blutbasierter Biomarker für den Nachweis einer AD-Pathologie bei kognitiv beeinträchtigten Personen in spezialisierten Pflegeeinrichtungen präsentieren.

Hier bin ich Teil eines Gremiums, das sich aus erfahrenen Klinikern und Methodikern zusammensetzt, die sich bereits seit mehreren Jahren mit diesem Thema beschäftigen.

Leistung von Bluttests bei Verwendung eines einzigen Schwellenwerts

In der ersten Iteration empfahlen das Gremium und der Verband, einen Bluttest als Bestätigungstest für eine AD-Pathologie einzusetzen, sofern dieser eine Sensitivität und Spezifität von mindestens 90 % aufweist, sowie einen Bluttest als Triage-Test zu verwenden, sofern dieser eine Sensitivität von mindestens 90 % und eine Spezifität von mindestens 75 % aufweist.

Bei der ersten Iteration der Metaanalyse, bei der lediglich ein einziger Schwellenwert herangezogen wurde – da dies den bis dahin veröffentlichten Daten entsprach –, stellten wir fest, dass einige der Tests zwar den Schwellenwert für Triage-Tests erreichten, jedoch keiner der im Handel erhältlichen Tests den Schwellenwert für einen Bestätigungstest erreichte, wenn nur ein einziger Schwellenwert zugrunde gelegt wurde.

Aktualisierung in Arbeit (voraussichtlich Winter 2026)

Wir arbeiten derzeit an einer Aktualisierung. Wir werden uns weiterhin mit Patient:innen in der fachärztlichen Versorgung befassen, bei denen eine objektiv nachgewiesene kognitive Beeinträchtigung vorliegt; wir werden uns nun jedoch stärker auf im Handel erhältliche Tests konzentrieren und sowohl den Ansatz mit einem als auch mit zwei Schwellenwerten untersuchen. Der Ansatz mit zwei Schwellenwerten könnte dazu beitragen, dass der Test den Status eines Bestätigungsverfahrens erreicht; außerdem werden wir verschiedene Quotienten einbeziehen, da diese von den Aufsichtsbehörden zugelassen werden. Dennoch befinden wir uns derzeit in einer Phase, in der wir wahrscheinlich markenunabhängige Empfehlungen geben werden.

2 Klinische Rollen: Bestätigung vs. Ausschluss der Alzheimerpathologie

Wir werden uns zudem auf verschiedene Szenarien konzentrieren, in denen wir den Test entweder zur Bestätigung oder zum Ausschluss einsetzen, und untersuchen, wie der Test unter unterschiedlichen Voruntersuchungs- oder Prävalenzbedingungen funktioniert – sei es bei einem sehr ausgeprägten Verdacht auf Alzheimer-Krankheit mit einem typischen klinischen Phänotyp, bei dem die Prävalenz oder Voruntersuchungswahrscheinlichkeit bei etwa 75 % liegt, oder in einem durchschnittlichen fachärztlichen Szenario, wo sie in der Regel bei etwa 50 % liegt, oder bei jüngeren Personen und/oder einem typischen Krankheitsbild, bei dem sie auf 35 % sinkt.

Und damit möchte ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und das Wort an Malavika übergeben.

Entscheidungshilfe der Alzheimer's Association für den Einsatz von BBMs zur Erkennung der Alzheimer-Pathologie in der Primärversorgung

Malavika Tampi: Vielen Dank, Dr. Palmqvist. Ich möchte an dieser Stelle noch darauf hinweisen, dass die Alzheimer's Association ein Tool zur Entscheidungsunterstützung für den Einsatz von BBMs bei der Alzheimer-Pathologie in der Primärversorgung entwickelt hat. Das sollte eigentlich heute online gehen. Falls Sie sich über ALZPro informieren möchten, werden wir später einige Informationen bereitstellen, falls Sie daran interessiert sind; an dieser Stelle jedoch zunächst ein Hinweis zu Einrichtungen der Primärversorgung und unseren Ressourcen für diese Einrichtungen.

Als nächstes kommt Dr. Jiong Shi zu Wort, der BBM-Daten aus China präsentieren wird. Vielen Dank an alle.

Dr. Jiong Shi (University of Science and Technology of China): Vielen Dank. Ich freue mich, an dieser Runde teilnehmen zu können.

Im Fokus: Sich entwickelnde BBM-basierte Diagnoseabläufe in China

Ich werde Ihnen einen Überblick über die Entwicklung der Nutzung von BBM in China geben.

Direkter Vergleich von BBM in der chinesischen CLEAR-AD-Studie

Wir haben einen direkten Vergleich durchgeführt, um Ärzt:innen bei der Entscheidung zu helfen, welches Verfahren für den Einsatz von BBM bei der Alzheimer-Krankheit am besten geeignet ist.

Diese Studie bestätigt eindeutig die diagnostische Leistungsfähigkeit von BBM bei der Alzheimer-Krankheit. Die wichtigste Erkenntnis ist, dass die Verwendung von Plasma-p-tau217 oder des p-tau217/A-beta42-Verhältnisses auf verschiedenen Testplattformen durchweg eine hohe und vergleichbare Genauigkeit bei der Identifizierung von A-beta-PET-Positivität aufwies.

Wie Sie auf der linken Seite sehen können, zeigt bereits die AUC-Kurve für p-Tau217 allein eine hervorragende Vorhersagekraft hinsichtlich des A-beta-PET-Status. Auf der rechten Seite ist eine hohe Unterscheidungsleistung über wichtige klinische Gruppen hinweg zu erkennen, beispielsweise zwischen Alzheimer-Patient:innen und gesunden Probanden sowie verschiedenen MCI-Untergruppen. Diese Erkenntnisse stellen einen bedeutenden Schritt hin zu einer leichter zugänglichen und weniger invasiven Diagnose von Alzheimer dar.

Herausforderungen bei der klinischen Anwendung von BBM-Tests

Auch wenn die wissenschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere die bereits angesprochene Entwicklung von BBM, durchaus vielversprechend sind, müssen wir uns der praktischen Herausforderungen bei der Einführung von BBM bewusst sein. Diese lassen sich in drei Hauptbereiche einteilen:

- Praxis,
- Diagnose und
- Behandlung.

In der Praxis benötigen wir mehr Daten aus der realen Welt und eine bessere Schulung der medizinischen Fachkräfte hinsichtlich der Anwendung dieser Tests.

Für die Diagnose benötigen wir klare Auslegungsrichtlinien und müssen Vertrauen in Bluttests als tragfähige Alternative zu PET oder Liquoruntersuchungen aufbauen.

Was die Behandlung betrifft, hinkt der regulatorische Rahmen noch hinterher, und es fehlen uns die Instrumente, um Patient:innen für bestimmte Therapien effektiv zu stratifizieren.

Letztendlich bleibt eine zentrale Herausforderung bestehen: Wie können wir die Ergebnisse korrekt interpretieren und sie den Patient:innen wirksam vermitteln?

Mögliche Anwendung des Plasma-P-Tau217-Modells mit zwei Schwellenwerten

Um diesen Herausforderungen zu begegnen, schlagen wir einen praktischen zweistufigen diagnostischen Arbeitsablauf vor, der auf dem Modell mit zwei Schwellenwerten für p-Tau217 im Plasma basiert. Es beginnt damit, dass Patient:innen mit Symptomen einer kognitiven Beeinträchtigung vorstellig werden. Es wird eine einfache p-Tau-Plasmamessung durchgeführt. Die Ergebnisse werden anschließend in ein Risikostratifizierungsmodell eingespeist, um die Wahrscheinlichkeit einer zugrunde liegenden A-beta-Pathologie zu ermitteln.

Daraus ergeben sich drei mögliche Behandlungspfade. Bei Patient:innen mit hoher Wahrscheinlichkeit können wir eine klinische Verdachtsdiagnose einer Alzheimer-Krankheit stellen und eine gezielte Behandlung in Betracht ziehen. Bei Patient:innen mit geringer Wahrscheinlichkeit können wir eine Alzheimer-Krankheit ausschließen und andere Ursachen untersuchen, genau wie Sebastian es zuvor im Zusammenhang mit dem Prinzip des Ein- und Ausschlusses erläutert hat.

Entscheidender ist jedoch, dass nur in der Gruppe mit mittlerer Wahrscheinlichkeit – also bei weniger als 20 % der Patienten – weitere Bestätigungsuntersuchungen wie eine A-beta-PET erforderlich sein werden. Dieser Ansatz vereinfacht die Diagnostik erheblich und senkt die Kosten für Patient:innen und das Gesundheitssystem.

Patientenfallbesprechungen

Malavika Tampi: Vielen Dank, Jiong. Nun möchte ich alle Referierenden einladen, die Integration von BBM-Tests in die klinische Praxis zu diskutieren, sowohl im Hinblick auf den aktuellen Stand als auch auf die zu erwartenden Entwicklungen in naher Zukunft.

Wir haben drei konkrete Fallbeispiele, die wir besprechen werden. Im Rahmen dieses Abschnitts werden wir zunächst alle Folien mit den Fallbeispielen durchgehen. Wir werden eine Umfrage durchführen und können die Ergebnisse anschließend kurz besprechen. Anschließend werden wir zu einer moderierten Diskussion mit den Teilnehmern des Gremiums übergehen.

Patientenfall 1: Das Dilemma in der Primärversorgung

Betrachten wir unseren ersten Fall. Eine 68-jährige Frau stellt sich in Begleitung ihrer Tochter zu einer routinemäßigen jährlichen Vorsorgeuntersuchung vor. Aus ihren Unterlagen geht hervor, dass die Behandlung in der Vergangenheit uneinheitlich verlief, einschließlich einer Vorgeschichte suboptimaler Medikamenteneinnahme; die Medikation ist jedoch seit mehreren Jahren stabil, und es wird berichtet, dass die Einnahme in jüngster Zeit gut eingehalten wurde, was auch von ihrer Tochter bestätigt wurde.

Heute hat sie bei einem kurzen kognitiven Screening-Test ein unbestimmtes Ergebnis im Grenzwertbereich gezeigt, und auf Nachfrage gibt sie an, sich in letzter Zeit vergesslicher zu fühlen; ihre Tochter bestätigt, dass ihr einige Gedächtnisprobleme aufgefallen sind, die jedoch keinen Anlass zu ernsthafter Sorge geben.

Der Hausarzt erwägt die Durchführung eines BBM-Tests, hat jedoch Bedenken wegen möglicher falsch-positiver Ergebnisse und ist sich unsicher, inwieweit die Ergebnisse die klinische Entscheidungsfindung beeinflussen sollten.

Patientenfall 1: Besprechung

Besprechung mit unseren Referierenden heute hier. Beginnen wir mit der ersten Frage. Was sagen die wissenschaftlichen Erkenntnisse über BBMs bei Patient:innen mit Begleiterkrankungen aus, die kognitive Symptome beeinflussen und diagnostische Beurteilungen verfälschen könnten?

Diese Besprechung wird offen geführt. Bitte zögern Sie nicht, Kommentare abzugeben, liebe Referierenden. Sobald Sie sich geäußert haben, können wir zur nächsten Frage übergehen. Machen Sie bitte den Anfang, Sebastian.

Dr. Palmqvist: Vielleicht kann ich mit dem ersten Punkt hier beginnen, den Komorbiditäten. In diesem Fall wurde die Nierenfunktion hervorgehoben, und ich würde sagen, wenn man sich die Werte hier ansieht, gibt es keine Kontraindikation für die Anordnung eines Bluttests. Selbst wenn der EGFR-Wert auf etwa 60 sinkt, liefern die Bluttests in der Regel sehr gute Ergebnisse. Erst wenn der Wert auf etwa 40 sinkt, lassen sich Anstiege feststellen, und selbst bei Werten von 30 könnten die Konzentrationen um etwa 100 % ansteigen.

Auch hier müssen Sie bedenken, dass die Konzentration bei AD im Vergleich zu Nicht-AD bei etwa 500 % bis 600 % liegt. Also wesentlich höher. In der Regel sieht man ein recht positives Testergebnis oder vielleicht ein Ergebnis, das gerade noch in den mittleren Bereich fällt.

Generell in Bezug auf andere Komorbiditäten, die möglicherweise keinen Einfluss auf die p-Tau217-Konzentration haben, sondern eher auf die kognitiven Funktionen. Ich würde sagen, es ist ratsam, zunächst zu versuchen, die Patientin zu beobachten und festzustellen, ob etwaige behandlungsfähige Komorbiditäten vorliegen, die die kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigen könnten, bevor man über einen Bluttest nachdenkt. Soweit ein paar erste Anmerkungen.

Malavika Tampi: Scott?

Dr. Turner: Ja, nur einige erste Anmerkungen. Es wurde lediglich eine kurze kognitive Beurteilung durchgeführt, deren Ergebnisse im Grenzbereich lagen oder nicht eindeutig waren. Ich würde zögern, auf der Grundlage dieser sehr kurzen kognitiven Beurteilung mit unklarer Diagnose überhaupt Entscheidungen über die Einbeziehung eines blutbasierten Biomarkers zu treffen.

Als allererstes würde ich zumindest eine ausführlichere kognitive Beurteilung vornehmen, eine gründlichere Untersuchung, entweder MMSE, MoCA oder SLUMS. Wenn man sich dafür nicht selbst die Zeit nehmen möchte, sollten diese Patientin vielleicht an einen Neuropsychologen überwiesen werden, um eine umfassende kognitive Untersuchung durchführen zu lassen. Auf der Grundlage der sich daraus ergebenden Erkenntnisse würde ich dann entscheiden, ob ein Bluttest zur Bestimmung von Biomarkern durchgeführt werden soll, falls die kognitiven Funktionen auffällig sind. Denn wir möchten zum jetzigen Zeitpunkt bei Personen mit normaler kognitiver Leistungsfähigkeit keine Biomarker untersuchen lassen.

Alle Empfehlungen lauten: Wenn jemand gesund ist, sollten diese Biomarker nicht untersucht werden, da es für gesunde Personen bislang noch keine Behandlungsmöglichkeiten gibt – auch wenn bei manchen bereits eine Alzheimer-Pathologie vorliegen mag – und dies zum jetzigen Zeitpunkt lediglich unnötige Ängste hervorrufen würde.

Wenn die kognitiven Funktionen beeinträchtigt sind, würde ich natürlich auf den blutbasierten Biomarker zurückgreifen.

Malavika Tampi: Danke, Scott. Atsushi?

Dr. Atsushi Iwata (Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology): Ja. Ich möchte lediglich sicherstellen, dass diese Patientin keine Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Hemmer einnimmt, da sie an Bluthochdruck leidet und dieses Medikament den A-beta-42-Wert beeinflussen würde. Es sollte gewährleistet sein, dass sie diese Art von Medikamenten nicht einnimmt.

Malavika Tampi: Vielen Dank.

Zur nächsten Frage. Welche Informationen würde ein positives, negatives oder unbestimmtes BBM-Ergebnis in diesem Fall liefern? Das ist eine Frage, die uns häufig gestellt wird.

Dr. Palmqvist: Ich stimme voll und ganz mit dem überein, was Scott hier gesagt hat. Dieser Aspekt ist bei der Beantwortung dieses Teils der Diskussion von großer Bedeutung: Wir kennen die Wahrscheinlichkeit vor dem Test nämlich nicht genau, da wir den kognitiven Zustand dieser Person nicht kennen.

Die hier vorgestellten kurzen kognitiven Tests sind im MCI-Stadium nur von begrenzter Aussagekraft. Wir müssen uns also zunächst ein besseres Bild vom kognitiven Stadium und, wenn möglich, auch vom kognitiven Profil machen: Handelt es sich um eine spezifisch amnestische Störung oder nicht? Das erleichtert die Interpretation eines positiven Testergebnisses erheblich, da derzeit bei der Untersuchung dieser Patientengruppe die Gefahr zahlreicher falsch-positiver Testergebnisse besteht.

Dr. Turner: Ich würde sagen: Wenn bei der Patientin tatsächlich eine kognitive Beeinträchtigung vorliegt und der blutbasierte Biomarker positiv oder unbestimmt war, würde ich wahrscheinlich einen Amyloid-PET-Scan veranlassen. Da sich in den Vereinigten Staaten nur wenige Menschen für Lumbalpunktionen begeistern können, neigen wir dazu, die Amyloid-Positivität weitaus häufiger mithilfe einer PET anstatt durch eine Liquoruntersuchung nachzuweisen.

Dr. Shi: Ja, ich stimme Scott zu.

Malavika Tampi: Perfekt. Wie würden sich die einzelnen Ergebnisse auf Ihre klinischen Empfehlungen für diese Patientin auswirken? Wir haben verschiedene weitere diagnostische Schritte angesprochen. Gibt es etwas, das beispielsweise im Anschluss an, sagen wir, eine PET- oder liquorgestützte Diagnose erfolgen sollte und das die Experten empfehlen würden?

Dr. Turner: Liegen kognitive Beeinträchtigungen, positive Biomarker im Blut oder ein unbestimmter und positiver Amyloid-PET-Befund vor, würde ich damit beginnen, mögliche Anti-Amyloid-Therapien zu erörtern, die derzeit für die Alzheimer-Krankheit zur Verfügung stehen. Es wäre zu prüfen, ob die Patientin Interesse hat und ob sie die Voraussetzungen erfüllt.

Dr. Iwata: Dem stimme ich voll und ganz zu, da diese Patientin sehr milde Symptome aufweist und somit eine sehr gute Kandidatin für eine Anti-Amyloid-beta-Therapie wäre.

Malavika Tampi: Okay. Wie würden Sie diese Feinheiten mit der Patientin und ihrer Tochter besprechen? Wie gehen Sie in diesem speziellen Kontext mit der gemeinsamen Entscheidungsfindung um?

Dr. Palmqvist: Zu diesem frühen Zeitpunkt würde ich – ohne weitere Untersuchungen – sorgfältig erläutern, warum die Durchführung eines Bluttests schwierig sein könnte und dass es mir sehr schwerfallen würde, das Bluttestergebnis zu interpretieren, bevor beispielsweise weitergehende kognitive Tests durchgeführt wurden, da viele Patienten sehr überzeugend sein können. Sie haben über diesen Bluttest gelesen. Sie wollen ihn in Anspruch nehmen. Daher ist es sehr wichtig, Ihnen zu verdeutlichen, dass ich den Test ohne weitere Bewertungen nicht korrekt interpretieren kann. Das würde ich erklären und als Anreiz für weitere kognitive Tests nutzen.

Ich weiß nicht, was Shi und Scott tun würden.

Dr. Turner: Wir fassen alle Daten zusammen: die Anamnese, die Untersuchungsergebnisse, alle Biomarker-Tests. Wir stellen eine klinische Diagnose. Anschließend stellen wir auf der Grundlage der verfügbaren Biomarker eine pathologische Diagnose, legen der Patientin und der Familie alle diese Informationen dar, klären sie ausführlich auf und informieren sie auch über weitere mögliche eventuell erforderliche Tests oder verfügbare Behandlungsoptionen.

Im Idealfall sind sich alle einig, aber oft gibt es unterschiedlichen Meinungen unter den Familienmitgliedern.

Malavika Tampi: Atsushi, Jiong, gibt es von Ihrer Seite der Welt weitere Anmerkungen?

Dr. Iwata: Wie ich bereits sagte, zeigt diese Patientin nur sehr leichte Symptome und ist daher eine sehr gute Kandidatin für Anti-Amyloid-beta-Therapien. Sofern die Bereitschaft da ist, die Medikamente einzunehmen, würde ich ihr empfehlen, eine Amyloid-PET oder möglicherweise eine Liquoruntersuchung durchführen zu lassen. Sollten die Ergebnisse positiv sein, würde ich ihr auf jeden Fall empfehlen, die Medikamente einzunehmen. Und natürlich sprechen wir über den APOE4-Status.

Dr. Shi: Ja. In diesem Fall ist der kognitive Test natürlich sehr hilfreich. Auch die Verwendung eines dualen Schwellenwerts wäre hilfreich, denn bei einem hohen Schwellenwert besteht die Gefahr, dass diese Patientin bei der Diagnose übersehen wird, da sie über kognitive Beschwerden klagt. Möglicherweise besteht eine A-beta-Pathologie, die sich anhand der hohen Schwellenwerte nachweisen lässt.

Malavika Tampi: Prima.

Dr. Turner: Ich neige dazu, den blutbasierten Biomarker, sofern er eindeutig positiv ist, als Unterstützung für die pathologische Diagnose der Alzheimer-Krankheit heranzuziehen. Sollte jemand entweder kein Interesse an einer Antikörpertherapie haben oder für diese nicht in Frage kommen, würde ich wahrscheinlich weder eine Amyloid-PET-Untersuchung noch eine APOE-Genotypisierung durchführen, um die Risiken der Anti-Amyloid-Antikörpertherapie zu erörtern.

Ich führe in der Regel nur eine Anamnese und blutbasierte Biomarkertests durch. Ist das Ergebnis eindeutig positiv, handelt es sich bei dem Patienten eindeutig um die Alzheimer-Krankheit. Und wenn kein Interesse oder keine Eignung für eine Antikörpertherapie besteht, dann würde ich an dieser Stelle aufhören.

Dr. Shi: Ja.

Malavika Tampi: Wir haben von den Referierenden heute gehört, dass es sehr wichtig es ist, sorgfältig zu entscheiden, ob ein Test durchgeführt werden soll oder nicht – und zwar auf der Grundlage der kognitiven Fähigkeiten des Patienten nach einem Test. Anschließend sollten im Rahmen eines gemeinsamen Entscheidungsprozesses die verfügbaren diagnostischen Optionen geprüft und die Eignung für eine Behandlung abgeklärt werden.

Patientenfall 2: Das Ergebnis liegt im Grenzbereich

Nächster Patientenfall, liegt im Grenzbereich. Eine 55-jährige Frau ohne größere gesundheitliche Probleme wird aus eigenem Antrieb in der Gedächtnisambulanz vorstellig und bittet aufgrund intermittierender Symptome um eine kognitive Untersuchung. Während ihres Besuchs äußert sie unter anderem folgende Punkte.

„Oft betrete ich einen Raum und habe vergessen, was ich dort wollte. Ich kann mich nicht an meine Aktivitäten der letzten Tage erinnern, ohne in meinem Kalender nachzusehen. Ich habe schon immer Kreuzworträtsel gelöst, aber jetzt fallen mir die Hälfte der Wörter nicht mehr ein.“

Besorgniserregend ist die starke familiäre Vorbelastung mit Alzheimer. Bei der Mutter und dem Großvater mütterlicherseits traten die ersten Symptome einer Demenz im Alter von etwa 60 Jahren auftraten und ihr Zustand verschlechterte sich rasch. Nach einer ersten kognitiven Beurteilung und einem Gespräch gibt es Hinweise auf eine leichte kognitive Beeinträchtigung.

Die diagnostischen Maßnahmen umfassten einen handelsüblichen BBM-Test, beispielsweise einen p-Tau217-Test, der zu unbestimmten Ergebnissen führte. Es wird ein Folgetermin vereinbart, um diese Ergebnisse und die nächsten Schritte zu besprechen.

Patientenfall 2: Besprechung

Diskussion unter den Referierenden. Beginnen wir mit dem ersten Punkt. Wie lässt sich ein BBM-Ergebnis im Grenzbereich der Patientin am besten vermitteln? Überlegen Sie, welche individuellen Patientenmerkmale Sie in diese Diskussion einbeziehen. Beispielsweise das Ausmaß der Angst. Das hatte Scott bereits zuvor erwähnt. Inwiefern unterscheiden sich diese Gespräche in unterschiedlichen globalen kulturellen Kontexten? Sebastian, machen Sie bitte den Anfang.

Dr. Palmqvist: Ja, danke. Vielleicht kann ich zunächst einmal den Mediziner:innen erklären: So würde ich es der Patientin nicht unbedingt erklären. Mir ist bei der Umfrage aufgefallen, dass die größte Unsicherheit darin bestand, wie die Ergebnisse zu interpretieren sind.

Hier wurde der Begriff „unbestimmt“ verwendet, und der findet sich auch in einigen der von den Regulierungsbehörden genehmigten Texte. Bei dieser Art von Testergebnissen wird auch der Begriff „wahrscheinlich positiv“ verwendet. Sie alle bedeuten, dass es sich um ein Ergebnis im Zwischenbereich handelt. Mithilfe von Amyloid-PET und CSF p-tau217 lässt sich feststellen, dass der Bluttest in der Regel recht genau den Grad der AD-Pathologie im Gehirn als intermediär einstuft.

In dieser Gruppe beobachten wir leicht erhöhte Signale im Amyloid-PET oder leicht erhöhte p-tau217-Werte im Liquor. Dies ist bei einer Erkrankung zu erwarten, bei der ein allmählicher Anstieg der p-Tau-Pathologie beobachtet wird. Es gibt keinen eindeutigen Schalter, der von „normal“ zu „abnormal“ wechselt, so wie man ihn beim A-Beta-42/40-Quotienten im Liquor beobachten kann. Dort ist der Unterschied recht drastisch, aber es gibt einen allmählichen Anstieg. Das ist üblicherweise das, was in dieser Zwischenzone erfasst wird. So würde ich es Mediziner*innen erklären.

Vielleicht kann ich an dieser Stelle kurz unterbrechen, damit wir gemeinsam besprechen können, wie wir das den Patient:innen erklären können.

Dr. Iwata: Ich möchte an dieser Stelle besonders auf die Angstproblematik eingehen, da Ergebnisse im Zwischenbereich die Ängste der Patient:innen wahrscheinlich verstärken werden. Sollten die Patientin wegen ihres positiven Amyloid-Befunds so besorgt ist, würde ich ihr auf jeden Fall empfehlen, eine PET-Untersuchung oder eine Liquoruntersuchung durchführen zu lassen, um das Ergebnis zu bestätigen.

Ich bin mir nicht sicher, ob dies ihre Ängste beseitigen wird oder nicht, aber es könnte für sie zumindest ein Teil der Lösung sein.

Dr. Turner: Nur ein paar Anmerkungen zu diesem Fall. Ich versuche stets, die Anamnese nicht nur vom Patienten selbst, sondern auch von einer Person zu erfragen, die den Patienten gut kennt. Oft haben Patient:innen niemanden, der sie gut kennt, und vielleicht ist dieses ein solcher Fall.

Genauso wie Demenz viele Ursachen hat, gibt es auch für eine leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) viele mögliche Ursachen. Es könnte eine klinische MCI vorliegen, aber nicht unbedingt aufgrund einer Alzheimer-Krankheit. Es könnte sich um eine Körperchen-Demenz, eine frontotemporale Demenz oder eine vaskuläre Demenz handeln. Es könnte auch etwas anderes die Ursache für die MCI sein.

Nun haben wir diesen blutbasierten Biomarker im Zwischenbereich. Ich würde auf jeden Fall eine Amyloid-PET durchführen, um festzustellen, ob die MCI in diesem Fall auf eine Amyloidpathologie zurückzuführen ist. Wenn die Amyloid-PET negativ ausfällt, kann dies die Angst etwas lindern. Wenn das Ergebnis positiv ist, dann könnten wir über mögliche Therapien sprechen.

Dr. Shi: Ja. Ich stimme Scott zu. Wenn wir weitere Informationen aus dem neuropsychologischen Test erhalten, beispielsweise darüber, ob es sich bei dieser MCI um die amnestische Form handelt – die Anamnese lässt dies zwar vermuten, doch sind noch weitere Daten aus der Neuropsychologie erforderlich.

Auch liegt in ihrem Fall eindeutig eine familiäre Vorbelastung vor. Unabhängig davon, ob bei ihr tatsächlich eine Alzheimer-Pathologie vorliegt oder nicht, hat sie Anspruch auf einen bestätigenden Test.

Malavika Tampi: Ich habe folgende Frage: Wie würden die an der Diskussion beteiligten Ärzt:innen im Rahmen des Entscheidungsprozesses eine Differentialdiagnose vornehmen, bevor ein Blutbiomarker eingeführt wird, oder würden Sie dies überhaupt tun?

Dr. Turner: Ja. Offensichtlich hat Demenz, genau wie MCI, viele Ursachen. Es gibt also ein sehr breites Spektrum an Differentialdiagnosen. Viele dieser Ursachen lassen sich bereits durch die ersten Bluttests, die Bestimmung der B12- und TSH-Werte sowie weitere bildgebende Untersuchungen, vorzugsweise eine MRT oder eine CT-Untersuchung, ausschließen. Danach bleiben im Wesentlichen die neurodegenerativen Differentialdiagnosen übrig: Alzheimer, Lewy-Körperchen-Demenz, frontotemporale Demenz, vaskuläre Demenz sowie sonstige Ursachen für Demenz.

Anschließend durchläuft man grundsätzlich den gesamten Prozess, einschließlich der Untersuchung dieser blutbasierten Biomarker, um auf der Grundlage der klinischen Symptome eine genaue klinische und pathologische Diagnose zu stellen.

Ich möchte darüber aus japanischer Perspektive sprechen. Wenn ich mich recht erinnere, war sie eine relativ junge Frau. In der japanischen Bevölkerung leidet diese Personengruppe in der Regel nicht unter Gefäßerkrankungen, da Männer anfälliger für vaskuläre Probleme sind. Da sie jung ist, ist es unwahrscheinlich, dass sie an PART, primärer altersbedingter Tauopathie oder anderen Späterkrankungen leidet.

Es besteht die Möglichkeit, dass Sie von einer Demenz oder möglicherweise einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) betroffen ist. Bei ihr könnte es sich um Alzheimer oder eine Lewy-Körperchen-Demenz handeln. Wenn man zwischen diesen beiden unterscheiden könnte, würde dies eine ziemlich genaue Diagnose für sie ergeben.

Als weitere Anmerkung zur Differentialdiagnose möchte ich an dieser Stelle hinzufügen, dass bei Alzheimer in diesem Alter – im Alter von 55 Jahren – keine Symptome aufgrund einer Alzheimer-Pathologie auftreten, ohne dass eine sehr deutliche hohe Alzheimer-Pathologielast vorliegt. Bei einer anschließenden Untersuchung des Liquors und einer PET werden, sofern die Ursache in einer AD-Pathologie liegt, eindeutig auffällige Befunde vorliegen.

Da der Bluttest hier bereits nur Ergebnisse im Zwischenbereich zeigt, halte ich es für unwahrscheinlich, dass ihr MCI-Stadium durch eine AD-Pathologie verursacht wird. Bei einer so jungen Person würde ich natürlich auf jeden Fall eine Bestätigungsuntersuchung durchführen, und diese wird hier wahrscheinlich hilfreich sein, da die Werte bei diesen Personen in der Regel sehr hoch sind – im Gegensatz zu älteren Personen, bei denen sie im Allgemeinen niedriger liegen.

Malavika Tampi: Okay. Wir wissen, dass der Zugang zu PET- und Liquor-Tests regional und sogar innerhalb bestimmter Regionen unterschiedlich sein kann. Die Zugangsmöglichkeiten zu diesen diagnostischen Tests können sehr stark variieren. Wie stellen Sie sich die Verwaltung des Zugangs in den verschiedenen Szenarien vor?

Was den Zugang zu Amyloid-gerichteten Therapien betrifft: Hat das Interesse der Patient:innen Einfluss auf Ihre Entscheidung, bestätigende Tests durchzuführen?

Dr. Turner: Zu dieser Frage kann ich zunächst etwas sagen. In einigen Teilen des Landes gibt es keinen Zugang zur PET-Bildgebung. Und Lumbalpunktionen sind in den Vereinigten Staaten nicht besonders beliebt. Manchmal stehen neben der Anamnese und der Untersuchung lediglich die Ergebnisse einer Blutuntersuchung zur Verfügung.

Es gibt Berichte über einige Patient:innen, die allein aufgrund eines positiven Bluttests, der die Diagnose einer durch die Alzheimer-Pathologie bedingten leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) oder einer durch die Alzheimer-Krankheit bedingten leichten Demenz stützt, mit Anti-Amyloid-Antikörpern behandelt wurden.

Bei Patient:innen, die keinen Anspruch auf Medicare haben, ist der Zugang erschwert. In den Vereinigten Staaten werden diese Tests und Behandlungen von einigen Versicherungen immer noch als experimentell eingestuft, sodass der Zugang problematisch sein kann. Als Ausweg könnte man vielleicht prüfen, ob im konkreten Fall die Bedingungen für die Teilnahme an einer Forschungsstudie erfüllt sind, die eine PET- oder eine Liquor-Untersuchung auf Amyloide umfasst. Dies ist eine weitere Möglichkeit, an diese Biomarker-Ergebnisse heranzukommen, wenn sie nicht von der Versicherung übernommen werden. Natürlich kann es für manche Patient:innen eine Option sein, diese Tests auf eigene Kosten durchführen zu lassen, für andere wiederum nicht.

Wenn all das nicht möglich ist, kann man immer noch einfach abwarten, wie sich die Dinge im Laufe der Zeit entwickeln. Sie können in sechs oder zwölf Monaten eine erneute Untersuchung durchführen und gegebenenfalls die Bluttests nach sechs oder zwölf Monaten wiederholen, um zu beobachten, wie sich der Zustand im Laufe der Zeit entwickelt. Sicher wird bloßes Abwarten die Ängste der Patient:innen nicht lindern. Aber wenn keine andere Möglichkeit besteht, könnte man dazu gezwungen sein.

Malavika Tampi: Gibt es dazu noch weitere Anmerkungen von den Referierenden, bevor wir zum nächsten Patientenfall übergehen?

Patientenfall 3: Unterschiedliche Systeme, unterschiedliche Diagnosepfade

Patientenfall 3: Unterschiedliche Systeme, unterschiedliche Diagnosepfade. In diesem Fall wurde ein 62-jähriger Mann von seinem Hausarzt an einen Demenzspezialisten überwiesen, der auf der Grundlage der vom Patienten bzw. von Angehörigen geschilderten Symptome sowie einer kurzen Untersuchung, beispielsweise mittels MMSE- oder MoCA-Test, die vorläufige Diagnose einer Demenz im Frühstadium stellte. Je nach Land kann die übliche Abklärung durch den Hausarzt im Vergleich zu einem ersten Termin bei einem Facharzt variieren, und auch der übliche Zeitrahmen vom ersten Termin beim Hausarzt bis zum Termin beim Facharzt kann von Land zu Land unterschiedlich sein.

Der Patient und seine Angehörigen zeigen Interesse an Amyloid-gerichteten Therapien und bevorzugen erstattungsfähige Optionen, sind jedoch möglicherweise in gewissem Umfang in der Lage und bereit, die Kosten selbst zu tragen. Je nach Land können die für die Entscheidung über eine Amyloid-gerichtete Therapie ausschlaggebenden Faktoren variieren. Auch hier gilt, dass die Diagnosepfade für Patient:innen in den einzelnen Ländern an diesem Punkt voneinander abweichen können.

Je nach Land können BBMs derzeit oder in Zukunft an unterschiedlichen Punkten dieses Diagnosepfades optimal eingesetzt werden. Wir stellen fest, dass es erneut große Unterschiede in der Ausprägung und Funktion dieser Diagnosepfade in verschiedenen Kontexten gibt.

Patientenfall 3: Besprechung

Fallbeispiel 3, Besprechung mit unseren Referierenden. An welchen Punkten des diagnostischen Ablaufs bei Alzheimer wären die BBM-Tests in einem idealen System aus klinischer Sicht am nützlichsten? Inwieweit würden die Präferenzen der jeweiligen Patient:innen und ihrer Angehörigen die Entscheidungen über Tests beeinflussen? Auch hier können Sie zwischen akademischen Forschungsumgebungen und der medizinischen Primärversorgung abwägen sowie zwischen dem, was machbar ist, und dem, was in einem Zukunftsszenario ideal wäre – je nachdem, in welcher Situation Sie sich befinden.

Dr. Turner: Ich kann gerne den Anfang machen. In diesem konkreten Fall möchte ich neben im Hinblick auf die Diagnose einer leichten Demenz neben dem Biomarker-Bluttest auch eine MRT-Untersuchung des Gehirns durchführen lassen. Ein positives Ergebnis würde auf eine leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit hindeuten. Ein negatives Ergebnis könnte auf eine Demenz aufgrund einer anderen Erkrankung hindeuten.

Was die MRT-Untersuchung betrifft, so möchte ich herausfinden, ob möglicherweise eine Eignung für die Antikörpertherapie vorliegt. Wenn jemand zahlreiche Mikroblutungen aufweist, die auf eine zerebrale Amyloidangiopathie hindeuten, kommt eine Antikörpertherapie möglicherweise nicht in Frage, sodass eine weitere Erörterung dieser Option nicht erforderlich ist. Sollte die MRT eine Eignung bestätigen und der blutbasierte Biomarker eine positive Alzheimer-Pathologie anzeigen, würde ich wahrscheinlich mit der Amyloid-PET und der APOE-Genotypisierung fortfahren, vorausgesetzt, der Patient ist an einer Antikörpertherapie interessiert.

Selbstverständlich würde ich niemals etwas gegen den Willen des Patienten und seiner Familie unternehmen. Die Möglichkeiten würden erörtert und als Option vorgestellt. Wenn Patient und Familie zustimmen, würden wir mit diesen anderen Tests fortfahren.

Dr. Shi: Ja. Ich würde sagen, in einem idealen System sollten wir, genau wie wir ab einem bestimmten Alter eine Darmspiegelung und eine Mammographie vornehmen lassen, auch eine Vorsorgeuntersuchung zur Überprüfung der Gehirngesundheit durchführen lassen. Das kann etwa im Rahmen einer jährlichen Vorsorgeuntersuchung geschehen und sollte eine MRT-Untersuchung einschließen. Dabei können wir, wie Scott bereits sagte, feststellen, ob zerebrovaskuläre Ereignisse oder Risiken vorliegen, und dann einen einfachen Gedächtnistest durchführen, um zu prüfen, ob eine kognitive Beeinträchtigung vorliegt. In diesem Fall werde ich BBM einbeziehen, um lediglich zu prüfen, ob bei dem Patienten mit Gedächtnisstörungen eine MRT-Pathologie vorliegt.

Ich möchte hier auch etwas zum ersten Listenpunkt sagen. Das ist eine schwierige Frage, und ich glaube nicht, dass wir eine Lösung finden werden, die möglicherweise für alle Gesundheitssysteme geeignet ist, da die sekundäre Versorgung in den verschiedenen Regionen und Ländern eher einheitlich ist. Dort besteht das Ziel darin, die Patient:innen tatsächlich zu diagnostizieren und Demenz zu bestätigen oder auszuschließen.

In der Primärversorgung ist die Rolle bei dieser Beurteilung eine ganz andere. In einigen Ländern wird die Alzheimer-Krankheit auch in der Primärversorgung diagnostiziert, während in anderen Ländern von den Hausärzten erwartet wird, dass sie alle Patient:innen, bei denen der Verdacht auf eine dieser Erkrankungen besteht, an einen Facharzt überweisen.

Je nach Rolle der Primärversorgung sollte der Einsatz von BBM unterschiedlich gestaltet werden. Ich sehe sowohl Vorteile als auch Risiken. Ein Risiko besteht darin, dass wir uns zu sehr auf die Alzheimer-Krankheit konzentrieren. Vielleicht ist der Hausarzt der Meinung, dass in einem Fall, in dem der Patient eine leichte kognitive Beeinträchtigung aufweist, ein Bluttest als Folgeuntersuchung sinnvoll wäre. Wenn alles normal ist, ist alles in Ordnung, ich muss den Patienten nicht überweisen. Wenn das Ergebnis positiv ist, überweise ich den Patienten oder stelle gegebenenfalls sogar eine Diagnose.

In diesen Fällen hat der Patient aus einem bestimmten Grund weiterhin eine leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI). In vielen dieser Fälle sollte weiterhin eine Überweisung an eine Facharztpraxis erfolgen. Vielleicht wird es in einem idealen System verschiedene Fallbeispiele geben, anhand derer man überprüfen kann, wo man keine Tests durchführen sollte.

Wenn Sie bereits von Anfang an vorhaben, einen Patienten unabhängig vom Ergebnis des Bluttests zu überweisen, sollten Sie diesen Bluttest selbstverständlich nicht bereits in der Primärversorgung vornehmen. In anderen Fällen jedoch, in denen Sie entschieden haben, dass dieser Patient nicht überwiesen werden soll, muss die Diagnose in der Primärversorgung gestellt werden. In vielen dieser Fälle werden die BBM die diagnostische Genauigkeit verbessern und sollte daher in der Primärversorgung eingesetzt werden. Es ist also nicht so einfach und es sind viele Nuancen zu beachten.

Dr. Turner: Ja. Besonders nützlich sind sie im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) und der leichten Demenz. Ich würde bei jemandem mit normaler Kognition keine Biomarker-Bluttests anordnen. Bei mittelschwerer bis schwerer Demenz ist der Nutzen möglicherweise geringer, auch wenn sie für die Diagnose hilfreich sein können. Für eine Behandlungsentscheidung mit Antikörpern sind sie zu diesem Zeitpunkt nicht hilfreich. Ich würde mit Sicherheit sagen, dass Patienten mit MCI und leichter Demenz den größten Nutzen aus einem Biomarker-Bluttest ziehen würden.

Dr. Iwata: Ja, dem stimme ich voll und ganz zu, denn wir müssen sicherstellen, dass es sich hierbei um einen pathologischen Biomarker handelt. Er gibt keinen Hinweis auf irgendwelche klinischen Symptome. Dieser Test sollte ärztlich angeordnet werden, um die Bedeutung des Ergebnisses zu verstehen.

Ich habe vor allem Bedenken, dass bei Patient:innen, die mit Gedächtnisproblemen vorstellig werden, direkt auf blutbasierte Biomarker zurückgegriffen wird, ohne zuvor eine klinische Diagnose oder klinische Untersuchung wie MMSE oder MoCA durchzuführen.

Wenn die Ergebnisse dann positiv ausfallen, wird die Diagnose Alzheimer gestellt. Das sollte nicht passieren.

Dr. Turner: Ja, da stimme ich vollkommen zu. Die Verfügbarkeit dieser BBMs erfordert nun grundsätzlich, dass zunächst eine kognitive Beurteilung mit einem validierten Instrument durchgeführt wird, um festzustellen, ob die kognitiven Fähigkeiten normal sind oder nicht.

Malavika Tampi: Nächste Frage. Inwieweit sind die derzeitigen Gesundheitssysteme in den einzelnen Ländern in der Lage, die Einführung von BBM in diesen idealen Phasen zu unterstützen, und welche Patientenszenarien dürften in den einzelnen Ländern besonders vielversprechend oder problematisch sein?

Dr. Turner: Ich kann dazu etwas über die USA sagen. Medicare übernimmt die Kosten für die blutbasierten Biomarker, das Amyloid-PET. Bei den Behandlungen im Rahmen von Medicare Advantage treten mitunter Probleme mit der Kostenübernahme auf, ebenso wie bei anderen Versicherungen. Der Versicherungsschutz ist sehr versicherungsspezifisch geregelt. Wie ich bereits erwähnt habe, sind einige der Ansicht, dass diese Untersuchungen und Behandlungen noch experimentell sind und daher nicht erstattet werden.

Wenn Patient:innen Anspruch auf Medicare hat, ist das ein Vorteil. Wir können das abrechnen. Wenn dies nicht der Fall ist und sie bei Medicare Advantage versichert sind, müssen wir wesentlich mehr Hürden überwinden, um eine Vorabgenehmigung für die Kostenübernahme zu erhalten – einschließlich Einsprüchen und ähnlichen Verfahren. Es kann also Probleme mit der Kostenübernahme geben.

Dr. Palmqvist: Vielleicht kann ich im Anschluss etwas zur Situation in Europa sagen. Leider haben wir in Europa kein einheitliches System. Es gibt viele verschiedene Systeme. Einige ähneln eher dem in den USA üblichen Erstattungssystem, während es in anderen Ländern, wie beispielsweise in meinem Heimatland Schweden, überhaupt kein Erstattungssystem gibt.

Im Gesundheitswesen gibt es diesen Pauschalbetrag, den man pro Klinik oder Krankenhaus nach eigenem Ermessen ausgeben kann. In diesen Fällen ist es ganz einfach. Sie können jeden beliebigen Test in Auftrag geben, wenn Sie dies gegenüber anderen Untersuchungen priorisieren; in diesem Fall ist er zudem kostengünstiger als die Alternativen, etwa die Liquor-Untersuchung oder die Amyloid-PET.

Zumindest war für uns in der Facharztversorgung die Einführung und Umsetzung sehr einfach. Dasselbe beobachten wir in vielen europäischen Ländern. Es ist keine Frage der Erstattung oder Nicht-Erstattung.

Für einen AD-Test ist er recht günstig; er ist kostengünstiger als eine CT- oder MRT-Untersuchung und deutlich kostengünstiger als eine Amyloid-PET. Angesichts der Kosten dieser Krankheit ist es recht einfach, mit der Umsetzung zu beginnen.

Dr. Iwata: Japanische Perspektiven. Wir verfügen über dieses staatlich verwaltete allgemeine Versicherungssystem. Alle sind versichert und durch das vom Staat finanzierte Versicherungssystem abgesichert. In diesem Fall gibt es bislang noch keine erstattungsfähigen BBM-Tests, doch wir gehen davon aus, dass diese in naher Zukunft erstattungsfähig sein werden – vielleicht in sechs Monaten oder vielleicht in etwa einem Jahr.

In diesem Fall bin ich mir ziemlich sicher, dass die Regierung den Test nur auf die ATT-Implementierung beschränken wird und nicht für Diagnosezwecke, da die Regierung kein zusätzliches Geld nur für die Diagnose ausgeben will. Sie möchten lediglich Kosten für die Zahler oder Zahlungsempfänger einsparen. Dieser Test wird sich definitiv auf die ATT-Implementierung beschränken.

Dr. Shi: Ja. Ich glaube, kein Patient hat mehr Glück als die in Japan. Sie sind wirklich sehr gut abgedeckt. In China werden Biomarker-Bluttests teilweise erstattet, eine PET- oder eine MRT-Untersuchung hingegen nicht. In diesem Sinne sind BBM der erste Schritt, wenn es um die Diagnose geht.

Selbst angesichts der Kosten und selbst wenn es sich um intermediäre oder unbestimmte Ergebnisse handelt, können wir sechs Monate warten, bis wir einen weiteren Biomarker-Bluttest erhalten. Das ist wesentlich einfacher und zugänglicher als ein PET-Scan.

Malavika Tampi: Okay. Vielen Dank. Sie alle haben sich zu dieser Frage geäußert. Nur eine Minute. Welche Ungleichheiten beim Zugang oder beim Versorgungsstandard innerhalb des Landes oder international könnten durch die Integration von BBMs entstehen? Wir werden uns kurz damit befassen und dann zur Zusammenfassung und anschließend zur Fragerunde übergehen.

Dr. Turner: Natürlich gibt es in jedem medizinischen Bereich Ungleichheiten, auch in diesem. Es scheint auch einige kulturelle Vorurteile zu geben, wonach kognitiver Leistungsabfall mit zunehmendem Alter einfach zum normalen Alterungsprozess gehört. Das trifft vielleicht auf manche Kulturen stärker zu als auf andere, was zu Ungleichheiten führen kann, wenn jemand wegen kognitiver Probleme einen Arzt aufsucht. Befindet sich der Patient im MCI-Stadium, im Stadium einer leichten Demenz oder im Stadium einer mittelschweren Demenz? Wann kommt es tatsächlich zu einer klinischen Vorstellung?

Zudem gibt es Zugangsprobleme, da es nicht genügend Ärzte gibt, um alle Demenzpatienten zu versorgen, die untersucht werden müssen. Eine Möglichkeit, dies zu umgehen, besteht darin, insbesondere Physician Assistants (PAs) und Nurse Practitioners (NPs) einzusetzen und sie in der Beurteilung und Behandlung von Demenzpatienten zu schulen. Gegebenenfalls kann auch mit einem Spezialisten zusammengearbeitet werden, um den Zugang für mehr Menschen mit kognitiven Problemen zu erweitern und zu verbessern.

Eine andere Möglichkeit, diesem Problem zu begegnen, besteht natürlich darin, ältere Menschen jährlich zu untersuchen und im Rahmen dieser Vorsorgeuntersuchungen kognitive Defizite frühzeitig zu erkennen. So wie wir all diese Krebsvorsorgeuntersuchungen durchführen, sollten wir irgendwann auch jährlich ein kognitives Screening durchführen, um Krankheiten frühzeitig bei allen zu erkennen.

Dr. Palmqvist: Ich stimme zu, dass es in diesem Bereich viele Ungleichheiten gibt, doch bin ich der Ansicht, dass die Einführung von BBMs in den AD-Diagnosepfad unter dem Strich zu einer Verringerung dieser Ungleichheiten führen sollte, da dadurch tatsächlich mehr Patient:innen Zugang zu einer genaueren Diagnose erhalten dürften als bei der alleinigen Verwendung von Liquor und PET.

Malavika Tampi: Ich sehe, dass Atsushi und Jiong ebenfalls zustimmend nicken. In diesem Punkt sind wir uns also alle einig.

Zusammenfassung

Scott, ich möchte Sie bitten, uns einige wichtige Ergebnisse zu nennen, und das Wort anschließend wieder an mich zurückzugeben.

Was wissen wir? Was müssen wir noch herausfinden?

Dr. Turner: Okay. Offensichtlich haben wir viel gelernt, und verfügen nun über diese blutbasierten Biomarker. In den Vereinigten Staaten gibt es zwei, die von der FDA zugelassen sind und daher hoffentlich bald flächendeckend von den Versicherungen übernommen werden, doch es gibt noch vieles zu klären. Es gibt noch vieles, was wir nicht wissen. Es ist klar, dass diese Bluttests die Anamnese, die Liquoruntersuchungen sowie bildgebende Verfahren, einschließlich MRT und PET, ergänzen.

Wir haben nun nachgewiesen, dass p-Tau217 der beste Prädiktor für eine positive Amyloid-PET-Untersuchung ist – und zwar in einem solchen Maße, dass mittlerweile eine Handvoll Patient:innen allein auf der Grundlage eines Bluttests mit Anti-Amyloid-Antikörpern behandelt werden, der die Diagnose einer Amyloid-Pathologie untermauert.

Wir benötigen eine breitere empirische Untermauerung. Wir müssen herausfinden, wie die Ergebnisse dieser Tests in vielfältigeren Bevölkerungsgruppen ausfallen, und wir müssen klären, wie sich diese Testergebnisse bei Begleiterkrankungen, beispielsweise einer eingeschränkten Nierenfunktion, verhalten.

Wir haben erfahren, dass die Quotienten im Gegensatz zur Betrachtung eines einzelnen Analyten allein eine Möglichkeit bieten können, genauere Ergebnisse zu erzielen, insbesondere bei Patient:innen mit Begleiterkrankungen. Wir müssen herausfinden, wie wir diese blutbasierten Biomarker sowohl in der Primärversorgung als auch in der Facharztpraxis in unseren klinischen Arbeitsablauf integrieren können. Natürlich müssen alle Drittzahler mitziehen, wenn es um die Übernahme der Kosten geht. Sobald wir über einen bewährten und validierten Test verfügen; sollte die Kostenübernahme tatsächlich gewährleistet sein.

Wie bereits erwähnt, sind diese blutbasierten Biomarker für die Diagnosestellung und die Feststellung von Erkrankungen zweifellos wesentlich kostengünstiger als eine Lumbalpunktion oder eine PET-Bildgebung. Wir haben zudem erfahren, dass es für die klinische Entscheidungsfindung unter Umständen vorteilhafter ist, zwei Schwellenwerte zu verwenden als nur einen. Dann haben wir es mit dieser Gruppe von etwa 20 % der Patient:innen zu tun, die in diese Kategorie mit intermediären Ergebnissen fallen, und da stellt sich die Frage: „Was machen wir mit diesen Patient:innen mit unbestimmten Ergebnissen?“

Wir müssen offensichtlich noch viel lernen. Möglicherweise gibt es weitere Analyten, die im Plasma und im Liquor gemessen werden könnten und die sich vielleicht sogar besser eignen als p-Tau217. Bislang haben wir diese Analyten noch nicht entdeckt. Darüber hinaus gibt es weitere Analyten, die sich eher zur Einstufung des Krankheitsstadiums als zur Diagnose eignen, wie beispielsweise MTBR-Tau, über das wir bereits gesprochen haben.

Es gibt noch viel zu lernen, und die Forschung ist noch in vollem Gange, aber wir haben bereits große Fortschritte erzielt und verfügen nun über diese blutbasierten Biomarker, die allen Ärzt:innen – einschließlich der Hausärzt:innen – zur Verfügung stehen und die beim Screening, bei der Entscheidungsfindung sowie bei der Diagnosestellung hilfreich sind. Wir setzen sie in der Forschung bereits seit längerer Zeit ein, um die Anzahl negativer Amyloid-PET-Untersuchungen zu minimieren, denn wenn der blutbasierte Biomarker negativ ist, würden wir es dabei belassen und keine Amyloid-PET-Untersuchung durchführen.

Das Gleiche gilt nun auch in der klinischen Praxis. Wir können sagen: Wenn der blutbasierte Biomarker negativ ist, liegt wahrscheinlich keine Alzheimer-Pathologie vor, und wir können eine andere Richtung einschlagen. Wir sind zwar schon weit gekommen, aber es gibt noch vieles zu klären.

Praktische Ansätze zur Integration von Biomarkern in die Alzheimer-Versorgung

Ein paar abschließende Gedanken, bevor wir zur Fragerunde übergehen. Wir haben zwar nur etwa fünf Minuten Zeit für Fragen und Antworten, aber wir hoffen, dass Sie an der regionenspezifischen Diskussion teilnehmen werden. Im August und September finden Workshops für die USA, Europa und China statt, die jeweils von einem der heutigen Referierenden geleitet werden.

Wir hoffen außerdem, einen Workshop mit Schwerpunkt Japan anbieten zu können. Schauen Sie also bitte immer wieder vorbei, wenn Sie sich in Japan aufhalten.

Fragen und Antworten

Wir haben einige Fragen aus dem Publikum, die ich gerne unserem Gremium vorlegen möchte. Hier ist die erste. Sind die meisten Neurologen mit diesen neueren Tests vertraut und werden diese bereits von privaten Krankenversicherungen, Medicare und Medicaid bezahlt? Ich weiß, dass Scott den zweiten Teil der Frage bereits angesprochen hat. Zum ersten Teil der Frage: Sind die meisten Neurologen mit diesen neueren Tests vertraut?

Dr. Turner: Die meisten Neurologen kennen diese Tests wahrscheinlich ebenso gut wie die meisten Psychiater und Geriater, und vermutlich werden auch die meisten Internisten und Hausärzte zunehmend auf diese Tests aufmerksam, sofern sie nicht bereits darüber informiert sind. Wie ich bereits erwähnt habe: Wenn jemand über 65 Jahre alt ist, übernimmt Medicare die Kosten. Bei Personen mit Medicare Advantage oder bei Personen unter 65 Jahren mit anderen Versicherungen ist der Versicherungsschutz derzeit Glückssache. Ich muss also

Vorabgenehmigungen einholen, hoffe aber, dass sich der Versicherungsschutz im Laufe der Zeit verbessert. Die Trends gehen in die richtige Richtung.

Dr. Palmqvist: Ja. Ich stimme auch zu, dass die meisten sich dessen bewusst sind. Das Problem ist derzeit, dass nur sehr wenige über praktische Erfahrung verfügen und wissen, wie man die Tests richtig interpretiert, aber sie sind sich der Tests definitiv bewusst.

Malavika Tampi: Noch eine Frage. Wenn bei einer Person Amyloid-Plaques festgestellt werden und sie an einer Amyloid-spezifischen Therapie interessiert ist, jedoch aufgrund eines VNS oder eines Vagusnervstimulator im Brustbereich keine MRT-Untersuchung durchführen lassen kann. Ist diese Behandlung dann nicht möglich?

Dr. Turner: Ich würde sagen: Ja. Wir müssen in der Lage sein, MRT-Untersuchungen durchzuführen, um anhand von im MRT nachweisbaren Mikroblutungen, die auf eine Amyloidangiopathie hindeuten, das Risiko einer ARIA zu ermitteln. Außerdem müssen wir in der Lage sein, MRT-Untersuchungen durchzuführen, um nach einer ARIA, einer ARIA-E (Ödem) und einer ARIA-H (Blutung) zu suchen. Das ist ein bekanntes Risiko bei diesen Anti-Amyloid-Antikörpern. Wer keine MRT-Untersuchung durchführen lassen kann, kommt nicht für eine Antikörpertherapie in Frage.

Malavika Tampi: Ich sehe, dass alle zustimmend nicken. Okay, vielleicht haben wir noch Zeit für eine kurze Frage. Gibt es Bedenken hinsichtlich der Durchführung eines BBM-Tests bei einem Patienten mit leichter chronischer Nierenerkrankung (CKD) oder bei jemandem, der auch einen ACE-Hemmer einnimmt?

Dr. Turner: Sebastian?

Dr. Palmqvist: Ja. Nein, dazu kann ich keine Stellungnahme abgeben. Ja. Ich glaube nicht, dass das ein Problem ist. Bei Patienten mit niedrigeren EGFR-Werten müssen wir, wie schon erwähnt, berücksichtigen, dass es zu gewissen Anstiegen kommen kann. Aufgrund anderer von uns durchgeführter Blutuntersuchungen, wie beispielsweise der Homocystein-Bestimmung, wissen wir bereits recht viel. Bei einer chronischen Nierenerkrankung kommt es häufig zu leichten Erhöhungen, aber nicht zu wirklich abnormalen Werten. Genau das ist bei p-Tau217 zu erwarten.

Ja, kleinere Erhöhungseffekte sind durchaus zu erwarten, die möglicherweise bis in den mittleren Bereich reichen, doch ein Anstieg von 500 % bis 600 %, wie er im Demenzstadium zu beobachten ist, ist nicht zu erwarten.

Malavika Tampi: Wir müssen für heute zum Ende kommen. Ich möchte mich bei allen unseren Referierenden bedanken, dass sie hier sind und ihre fachkundigen Meinungen eingebracht haben. Vielen Dank. An alle unsere heutigen Teilnehmer: Vielen Dank, dass Sie heute bei uns waren, und ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Wir werden die Sitzung damit beenden. Auf Wiedersehen, alle zusammen.

Dr. Shi: Auf Wiedersehen. Vielen Dank.

[ENDE DES TRANSKRIPTS]