

Die Kontroverse um die Alzheimer-Frühdagnostik

Elmar Gräbel

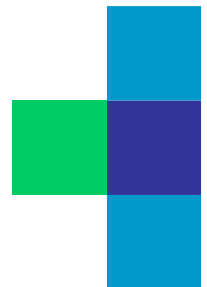
Zentrum für Medizinische Versorgungsforschung,
Psychiatrische Universitätsklinik Erlangen,
Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

IQWiG-Herbstsymposium 2022

25./26. November 2022



**Universitätsklinikum
Erlangen**



Erklärung

Der Vortragende hat keinen Interessenkonflikt:

- Er ist nicht an der Entwicklung, Erforschung und Anwendung von Biomarkern beteiligt.
- In den letzten 10 Jahren hat er von keinem Pharmaunternehmen Zuschüsse für Forschungs- oder für andere Zwecke erhalten.



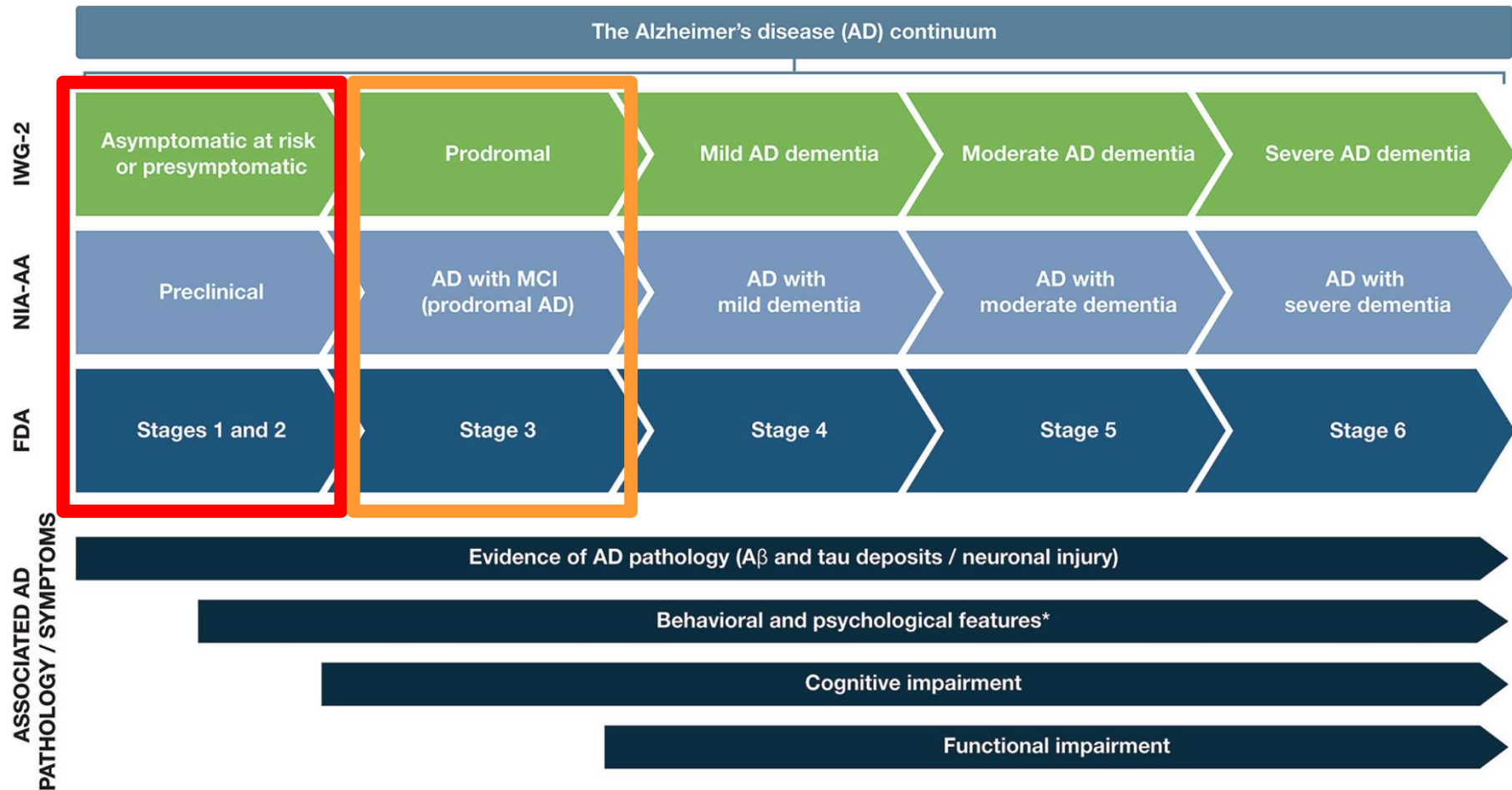
Offenlegung

Die Demenzforschung des Vortragenden wurde in den letzten 10 Jahren gefördert durch

- Innovationsfonds
- Karl und Veronica Carstens-Stiftung
- Reinhard Frank-Stiftung
- Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung



1. Definition der Frühdiagnostik der Alzheimer-Erkrankung anhand der Stadieneinteilung

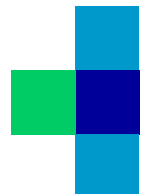
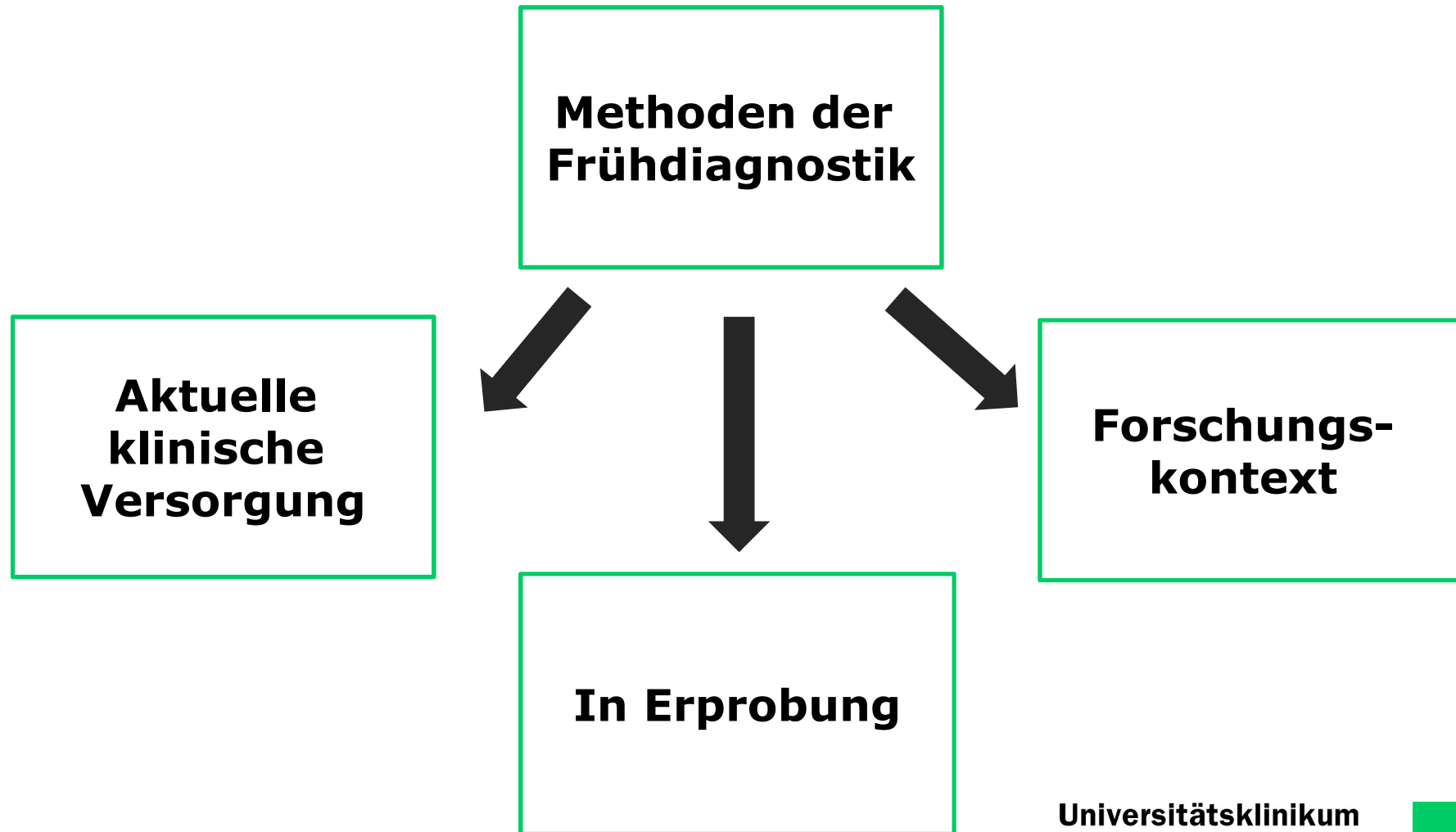


Porsteinsson et al. (2021), S. 372

Universitätsklinikum
Erlangen



2. Methoden der Frühdiagnostik



2a. Methoden in der aktuellen klinischen Versorgung

- **Bildgebungsmarker:**
 - **MRT [spezifische zerebrale Atrophien]**
 - **¹⁸F - Fluordesoxyglukose (FDG)-PET [zerebraler Hypometabolismus]**
 - **Amyloid-PET [zerebrale Amyloid-Deposition]**
- **Liquor cerebrospinalis (CSF) – Biomarker:**
 - **A β 42 & A β - 42/40-Ratio**
 - **Gesamt (t) - Tau, Phospho (p) - Tau**
- **Genetische Marker: ApoE 4**

Albert et al. (2011), Dulewicz et al. (2022),
Frisoni et al. (2017), Porsteinsson et al. (2021)

Universitätsklinikum
Erlangen



2a. Methoden in der aktuellen klinischen Versorgung

Kostenerstattung d. Biomarker-Untersuchungen im Ländervergleich

Land	MRT	FDG-PET	Amyloid-PET	CSF
Deutschland	✓	✗ (✓)	✗ (✓)	✓
Frankreich	✓	✓	✗	✓
Italien	✓	✓	✓	✗ (✓)
Niederlande	✓	✓	✗	✓
Spanien	✓	✓	✓	✗
Schweden	✓	✓	✓	✓
Schweiz	✓	✓	✗	(✓)*
GB	✓	✓	✗	✓

Tabelle in Anlehnung an Frisoni et al. (2017)

* anteilige Erstattung

Universitätsklinikum
Erlangen



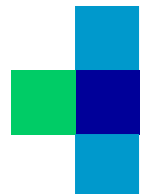
2b. Methoden im Forschungskontext

z.B.

- **A β 42 (CSF) & Amyloid-PET**
- **p-Tau181 (CSF) & PET**
- **Posteriore kortikale Atrophie**
- **Neurodegenerationsbiomarker, z. B. Neurofilament light (chain) = NfL (CSF)**

Dulewicz et al. (2022), Jack et al. (2018)

Universitätsklinikum
Erlangen



2c. Methoden in Erprobung

Plasma-Biomarker, die mit zerebralem Amyloid, Tau und Neurodegeneration korrelieren, z. B.:

- A β 42
- A β 40
- Gesamt-Tau
- p-Tau181
- p-Tau231
- Neurofilament light (NfL)

(Smirnov et al., 2022; ähnliche Ergebnisse bei Karikari et al., 2022; Wu et al., 2022)

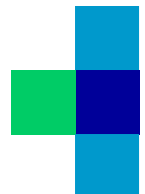


2c. Methoden in Erprobung

Perspektive plasmabasierter Biomarker für die Früherkennung einer präklinischen AD bzw. eines MCI:

- weniger risikoreich, da weniger invasiv
- weniger aufwendig (auch außerhalb von Fachzentren)
- günstiger/ökonomischer als z.B. PET, MRT oder Liquorpunktion

(Smirnov et al., 2022; ähnliche Ergebnisse bei Karikari et al., 2022; Wu et al., 2022)



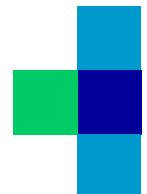
3. Evaluation diagnostischer Verfahren: Sensitivität und Spezifität

	AUC	Sensitivität	Spezifität
t-Tau	0.77	0.62	0.86
HCV	0.74	0.63	0.82
CDR-sb	0.73	0.45	0.93
CERAD-DR	0.72	0.64	0.75
MMSE	0.71	0.68	0.68
p -Tau	0.69	0.81	0.61
A β 42	0.68	0.74	0.64
A β 42/A β 40	0.66	0.59	0.75
A β 40	0.55	0.76	0.39
APO E	0.50	0.41	0.64

Tabelle in Anlehnung an Frölich et al. (2017)

Prädiktive Genauigkeit über die Zeit:

- Prädiktive Genauigkeit sinkt tendenziell für kürzere Beobachtungsintervalle bis zum Auftreten einer AD (~3 J.) ab (Ewers et al., 2012) => zu kurzes Intervall?
- Prädiktive Genauigkeit steigt hingegen tendenziell mit längerem Intervall (~ 6 J.) an (Schmand et al., 2010)



4. Hinweise auf die klinische Bedeutung der Frühdiagnostik

a) Dass der Zusammenhang zwischen AD-Pathologie und AD-Klinik nicht durchgängig vorhanden ist, ist seit langem bekannt (Nun Study; Snowden, 2003):

3 case histories:

- a 92-year-old with dementia and clinically significant Alzheimer disease neuropathology and vascular lesions,
- a cognitively and physically intact centenarian with almost no neuropathology,
- an 85-year-old with well-preserved cognitive and physical function ... and an abundance of Alzheimer disease lesions.

AD: Alzheimer dementia

Universitätsklinikum
Erlangen



4. Hinweise auf die klinische Bedeutung der Frühdiagnostik

b) Die anhaltende „Befreiung“ des Gehirns von der AD-Pathologie führt nicht zum Stopp der klinischen Progredienz der AD (Nicoll et al., 2019):

“In conclusion, patients with Alzheimer’s disease actively immunized against amyloid- β can remain virtually plaque-free for 14 years. ... Despite modification of Alzheimer’s pathology, most patients had progressed to severe dementia, ...”



4. Hinweise auf die klinische Bedeutung der Frühdiagnostik

c) Bedeutung der Frühdiagnostik für die Prävention und Therapie der leichten kognitiven Beeinträchtigung (S3-Leitlinie „Demenzen“, DGN & DGPPN, 2016):

Empfehlung 92 (Seite 107):

Es gibt keine Evidenz für eine wirksame Pharmakotherapie zur Risikoreduktion des Übergangs von MCI zu einer Demenz.

Evidenzebene Ib



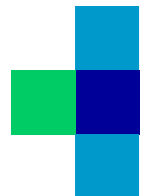
4. Hinweise auf die klinische Bedeutung der Frühdiagnostik

c) Bedeutung der Frühdiagnostik für die Prävention und Therapie der leichten kognitiven Beeinträchtigung (S3-Leitlinie „Demenzen“, DGN & DGPPN, 2016):

Empfehlung 93 (Seite 107):

Es gibt keine Evidenz für wirksame nicht-pharmakologische Therapien zur Risikoreduktion des Übergangs von MCI zu einer Demenz.

Evidenzebene IV



5. Vorteile der Frühdiagnostik

- Wenn krankheitsmodifizierende Therapien zur Verfügung stehen, die Alzheimer-Krankheit im frühen Stadium (z.B. bei MCI) verzögern oder sogar aufhalten können (De Levante Raphael, 2022; Sabbagh et al., 2020; Vanderschaeghe et al., 2018)



5. Vorteile der Frühdiagnostik

- Möglichkeit, die Versorgung für die Zukunft frühestmöglich und noch selbstbestimmt zu regeln
(De Levante Raphael, 2022; Rasmussen & Langerman, 2019; Vanderschaeghe et al., 2018)



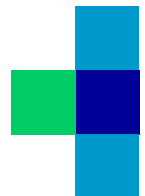
5. Vorteile der Frühdiagnostik

- Anrecht auf eine zutreffende Diagnose („right to know“) (Vanderschaeghe et al., 2018)



5. Vorteile der Frühdiagnostik

- Frühes Wissen über die Ursache der Symptome führt bei manchen Betroffenen zur Erleichterung und Verbesserung der Copingmöglichkeiten (Rasmussen & Langerman, 2019; Vanderschaeghe et al., 2018)



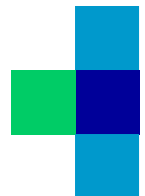
5. Vorteile der Frühdiagnostik

- Reversible Ursachen der Alzheimer-Demenz frühzeitiger erkennen und behandeln können (De Levante Raphael, 2022)



5. Vorteile der Frühdiagnostik

- Früherer Verlust des Führerscheins: Schutz des Betroffenen und der Gesellschaft (Vanderschaeghe et al., 2018)



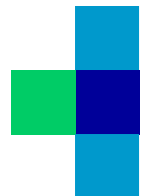
5. Vorteile der Frühdiagnostik

- Recht des Betroffenen auf einen „rationalen Suizid“ incl. Abwendung finanzieller und Versorgungsbelastungen für Familienmitglieder (Vanderschaeghe et al., 2018)



5. Vorteile der Frühdiagnostik

- Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien zur Erforschung von Diagnoseverfahren und Therapieoptionen (De Levante Raphael, 2022) sowie für Forschende, geeignete Personen für Studien zu gewinnen (Sabbagh et al., 2020)



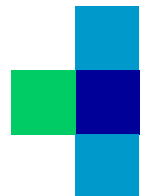
5. Vorteile der Frühdiagnostik

- Pflegende Angehörige haben ausreichend Zeit, sich auf die Rolle als Pflegeperson einzustellen (Rasmussen & Langerman, 2019), sowie deren Möglichkeit, frühzeitig Unterstützungsangebote in Anspruch zu nehmen (De Levante Raphael, 2022)



6. Nachteile der Frühdiagnostik

- Keine kausale Präventions- oder Therapiemöglichkeit der AD vorhanden (Vanderschaeghe et al., 2018)



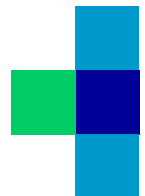
6. Nachteile der Frühdiagnostik

- Starke emotionale Belastung durch „frühes Wissen“
(Vanderschaeghe et al., 2018; Rasmussen & Langerman, 2019)
 - ➔ gegebenenfalls Entwicklung suizidalen Verhaltens
(Vanderschaeghe et al., 2018)



6. Nachteile der Frühdiagnostik

- Gegebenenfalls Angst vor invasiver Untersuchung (Lumbalpunktion zur Gewinnung von Biomarkern) (Auso et al., 2020)



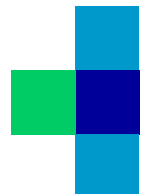
6. Nachteile der Frühdiagnostik

- Anrecht, eine Diagnose nicht wissen zu wollen („right not to know“) (Vanderschaeghe et al., 2018)



6. Nachteile der Frühdiagnostik

- Gefahr der Stigmatisierung der Betroffenen
(Vanderschaeghe et al., 2018; Sabbagh et al., 2020)



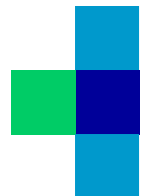
6. Nachteile der Frühdiagnostik

- Gegebenenfalls negative berufliche Auswirkungen
(Vanderschaeghe et al., 2018; Rassmussen & Langerman, 2019)



6. Nachteile der Frühdiagnostik

- Evtl. frühzeitigere Einschränkungen der Autonomie durch Verlust des Führerscheins (Vanderschaeghe et al., 2018; Rassmussen & Langerman, 2019)



6. Nachteile der Frühdiagnostik

- Frühdiagnose als Teil der Krankenakte
 - ➔ (je nach Landesrecht) Veränderungen des Versicherungsschutzes, höhere Beiträge
(Vanderschaeghe et al., 2018; Rasmussen & Langerman, 2019)



6. Nachteile der Frühdiagnostik

- Teilweise hohe Kosten (u.a. PET) (Auso et al. ,2020)



6. Nachteile der Frühdiagnostik

- Auswirkungen einer falsch-negativen Frühdiagnose
 - ➔ falsche Gewissheit, „gesund“ zu sein und somit gegebenenfalls keine Inanspruchnahme einer Behandlung (Sabbagh et al., 2020)



6. Nachteile der Frühdiagnostik

- Auswirkungen einer falsch-positiven Frühdiagnose – *eine MCI entwickelt sich nicht immer zu einer klinisch manifesten Demenz* (Vanderschaeghe et al., 2018) – sind vielfältig:
 - unnötiger Stress bei den Betroffenen (Vanderschaeghe et al., 2018; Sabbagh et al., 2020) bis hin zum Wunsch nach Euthanasie (Vanderschaeghe et al., 2018);
 - unnötige Behandlung mit evtl. unerwünschten Wirkungen (Vanderschaeghe et al., 2018);
 - unnötiger Stress (u.a. Angst, Veränderung der Beziehung) bei den Angehörigen (Vanderschaeghe et al., 2018; Sabbagh et al., 2020)



7. Empfehlung zum Einsatz der Frühdiagnostik

Gegenwärtige klinische Praxis:

„Der Einsatz von AD-Biomarkern **im präklinischen Stadium (kognitiv Gesunde und SCD)** wird für die klinische Versorgung **nicht empfohlen**“.

(Rostamzadeh & Jessen, 2021, S.258).



7. Empfehlung zum Einsatz der Frühdiagnostik

Ausblick:

„ [...] aufgrund nicht ausreichend prädiktiver Wertigkeit wird die biomarkerbasierte Risikoschätzung bei beschwerdefreien Personen aktuell nicht empfohlen. [...] **Dies wird sich wahrscheinlich mit zunehmenden Daten ändern.** [...] Durch die **Verfügbarkeit von blutbasierten Biomarkern** [...]“.

(Jessen, 2019, S.18).



Was begründet eigentlich die „Kontroverse“ um die AD-Frühdagnostik?

1. Die derzeitig verfügbaren Verfahren zur AD-Frühdagnostik weisen Defizite bezüglich Sensitivität und Spezifität auf.
2. Die Bilanz zwischen Vor- und Nachteilen der AD-Frühdagnostik fällt zwiespältig aus, da es insbesondere „keine Evidenz für wirksame Präventions- und Therapiemöglichkeiten zur Risikoreduktion des Übergangs von MCI zu einer Demenz gibt“ (S3-Leitlinie Demenzen).



8. Fallbeispiel 1:

Patientin, für die die Frühdiagnostik eine Erleichterung bedeutet

Eine 60-jährige, alleinstehende Patientin (mit SCD) möchte mittels Frühdiagnostik Gewissheit erlangen, um entsprechende Vorsorge treffen zu können!

Anamnese:

- Eine 60-jährige alleinstehende Lehrerin stellt sich eigenmotiviert in der Gedächtnissprechstunde vor.
- Sie beklagt eine seit etwa zwei Jahren empfundene kontinuierlich zunehmende Gedächtnisschwäche (SCD).
- Sie ist weiterhin berufstätig; der Unterricht strengt sie aber an und sie habe Angst, von den Schülern bei „Aussetzern“ ertappt zu werden.
- **Sie beschreibt:**
 - Grübeln und Sorgen um ihre Gedächtnissituation
 - Eine familiäre Vorbelastung; demenzielle Erkrankung der Mutter und Großmutter mütterlicherseits

(Stemmler & Kornhuber, 2018)



8. Fallbeispiel 2:

Patient, für den die Frühdiagnostik eine Belastung bedeutet

Ein 78-jähriger Patient beging Suizid, da „der Verlust der geistigen Kontrolle über“ [sein] „Leben ein würdeloser Zustand“ [wäre]!

Gratwanderung

Suizid von Gunter Sachs: Schlimme Signalwirkung

Mittwoch, 11. Mai 2011



Newsletter abonnieren

Zur Startseite

Über einen Suizid sollte man nicht urteilen, erst recht sollte man ihn nicht verurteilen. Schließlich ist er immer eine Verzweiflungstat. Was an der Selbsttötung von Gunter Sachs dennoch bemerkenswert ist, ist die Tatsache, dass er einen Abschiedsbrief veröffentlichte, in dem er schrieb: „Der Verlust der geistigen Kontrolle über mein Leben wäre ein würdeloser Zustand, dem ich mich entschlossen habe, entschieden entgegenzutreten.“

Angesichts von rund 1,2 Millionen Menschen, die unter einer Alzheimer-Demenz leiden, kann dieser Brief eine schlimme Signalwirkung ausüben bis hin zur Forderung nach einer Zulassung der ärztlichen Beihilfe zum Suizid. Vor allem die Gleichsetzung von geistiger Kontrolle und Menschenwürde darf nicht einfach unwidersprochen hingenommen werden.

„Bei allem Respekt für die Entscheidung von Gunter Sachs, auch das Leben mit Alzheimer kann seine Würde haben. Vorausgesetzt, es gibt ein soziales Umfeld, das ihn stützt“, brachte es Tilman Jens, Sohn von Walter Jens, in einem Gespräch über die Demenz-Erkrankung seines Vaters auf den Punkt.

Klinkhammer (2011)

<https://www.aerzteblatt.de/blog/45783/Suizid-von-Gunter-Sachs-Schlimme-Signalwirkung>

Universitätsklinikum
Erlangen



Literatur

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Ausó, E., Gómez-Vicente, V., & Esquiva, G. (2020). Biomarkers for Alzheimer's disease early diagnosis. *Journal of Personalized Medicine*, 10(3), 114. <https://doi.org/10.3390/jpm10030114>
- De Levante Raphael, D. (2022). The knowledge and attitudes of primary care and the barriers to early detection and diagnosis of Alzheimer's disease. *Medicina*, 58(7), 906. <https://doi.org/10.3390/medicina58070906>
- DGN & DGPPN (Hrsg.) (2016). *S3-Leitlinie Demenzen*. Zugriff am 12.11.2022 unter <https://dgn.org/leitlinie/127>
- Dulewicz, M., Kulczyńska-Przybik, A., Mroczko, P., Kornhuber, J., Lewczuk, P., & Mroczko, B. (2022). Biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in clinical practice: The role of CSF biomarkers during the evolution of diagnostic criteria. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8598. <https://doi.org/10.3390/ijms23158598>



Literatur

- Ewers, M., Walsh, C., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Petersen, R. C., Jack Jr, C. R., ... & Hempel (2012). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiology of Aging*, 33(7), 1203-1214.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.019>
- Frisoni, G. B., Boccardi, M., Barkhof, F., Blennow, K., Cappa, S., Chiotis, K., ... & Winblad, B. (2017). Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *The Lancet Neurology*, 16(8), 661-676. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30159-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30159-X)
- Frölich, L., Peters, O., Lewczuk, P., Gruber, O., Teipel, S. J., Gertz, H. J., ... & Kornhuber, J. (2017). Incremental value of biomarker combinations to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0301-7>
- Jack Jr., C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... & Silverberg, N. (2018). NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-562.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>



Literatur

- Jessen, F. (2019). Demenzvorstadien – sind Risikoprofile und Biomarker für individuelle Prädiktion geeignet?. In Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen e.V. (Hrsg.), *Demenz – neue Ansätze in Forschung, Diagnose und Therapie* (Heft 19, S. 14-19). Berlin: Springer Verlag.
- Karikari, T. K., Ashton, N. J., Brinkmalm, G., Brum, W. S., Benedet, A. L., Montoliu-Gaya, L., ... & Zetterberg, H. (2022). Blood phospho-tau in Alzheimer disease: Analysis, interpretation, and clinical utility. *Nature Reviews Neurology*, 18, 400-418.
<https://doi.org/10.1038/s41582-022-00665-2>
- Klinkhammer, G. (2011, 11. Mai). *Suizid von Gunter Sachs: Schlimme Signalwirkung*.
<https://www.aerzteblatt.de/blog/45783/Suizid-von-Gunter-Sachs-Schlimme-Signalwirkung>
- Nicoll, J. A., Buckland, G. R., Harrison, C. H., Page, A., Harris, S., Love, S., ... & Boche, D. (2019). Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- β immunization in Alzheimer's disease. *Brain*, 142(7), 2113-2126.
<https://doi.org/10.1093/brain/awz142>



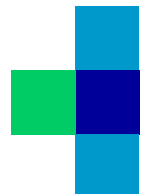
Literatur

- Porsteinsson, A. P., Isaacson, R. S., Knox, S., Sabbagh, M. N., & Rubino, I. (2021). Diagnosis of early Alzheimer's disease: Clinical practice in 2021. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8(3), 371-386. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23>
- Rasmussen, J., & Langerman, H. (2019). Alzheimer's disease - Why we need early diagnosis. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, 9, 123-130. <https://doi.org/10.2147/DNND.S228939>
- Rostamzadeh, A., & Jessen, F. (2020). Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Demenzprädiktion bei Patienten mit leichter kognitiver Störung. *Der Nervenarzt*, 91(9), 832-842. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00907-y>
- Rostamzadeh, A., & Jessen, F. (2021). Prädiktive Diagnostik der Alzheimer-Demenz. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 89(05), 254-266. <https://doi.org/10.1055/a-1370-3142>
- Sabbagh, M. N., Boada, M., Borson, S., Chilukuri, M., Doraiswamy, P. M., Dubois, B., ... & Hampel, H. (2020). Rationale for early diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) supported by emerging digital technologies. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 7(3), 158-164. <https://doi.org/10.14283/jpad.2020.19>



Literatur

- Schmand, B., Huizenga, H. M., & Van Gool, W. A. (2010). Meta-analysis of CSF and MRI biomarkers for detecting preclinical Alzheimer's disease. *Psychological Medicine, 40*(1), 135-145. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991516>
- Smirnov, D. S., Ashton, N. J., Blennow, K., Zetterberg, H., Simrén, J., Lantero-Rodriguez, J., ... & Galasko, D. (2022). Plasma biomarkers for Alzheimer's disease in relation to neuropathology and cognitive change. *Acta Neuropathologica, 143*(4), 487-503. <https://doi.org/10.1007/s00401-022-02408-5>
- Snowdon, D. A. (2003). Healthy aging and dementia: Findings from the Nun Study. *Annals of Internal Medicine, 139*(5), 450-454. https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_Part_2-200309021-00014
- Stemmler, M., & Kornhuber, J. (2018). *Demenzdiagnostik*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Vanderschaeghe, G., Dierickx, K., & Vandenberghe, R. (2018). Review of the ethical issues of a biomarker-based diagnoses in the early stage of Alzheimer's disease. *Journal of Bioethical Inquiry, 15*(2), 219-230. <https://doi.org/10.1007/s11673-018-9844-y>



Literatur

Wu, L., Gilyazova, N., Ervin, J. F., Wang, S. H. J., & Xu, B. (2022). Site-specific phospho-tau aggregation-based biomarker discovery for AD diagnosis and differentiation. *ACS Chemical Neuroscience*. E-first. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.2c00342>



Dank

Literaturrecherche und Folienherstellung
wurden mit Unterstützung von
Natascha Lauer, cand. M. Sc. Psychol.,
durchgeführt.



**Danke für Ihre Aufmerksamkeit und
Ihr Interesse!**

