

## Chancen und Herausforderungen der Disease Interception für demenzielle Erkrankungen aus Sicht der Versorgungsforschung

*Prof. Dr. med. Wolfgang Hoffmann*

*Prof. Dr. Ina Zwingmann*

Aktuelle Daten des Welt-Alzheimer-Reports bestätigen, dass sich die Anzahl demenzieller Erkrankungen weiterhin erhöht und von ca. 46,8 Millionen in 2015 auf 131,5 Millionen Menschen mit Demenz (MmD) in 2050 steigen wird.<sup>1</sup> Speziell in Deutschland werden gegenwärtig ca. 75 Prozent der hier lebenden etwa 1,5 Millionen Menschen mit Demenz ambulant versorgt.<sup>2</sup> Aufgrund der steigenden Lebenserwartung wird sich die Anzahl der Älteren in Deutschland weiter erhöhen. Auch die relativ geringe Geburtenrate trägt dazu bei, dass der Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung steigt. Mit einem höheren Lebensalter nimmt zudem die (Multi)-Morbidität (insbesondere bei chronischen Krankheiten) sowie gleichzeitig die Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen und Unterstützungsangeboten zu.<sup>3</sup> Damit zeichnen sich schon jetzt die zunehmenden Auswirkungen des demographischen Wandels auf die Therapie und Versorgung von Menschen mit Demenz sowie die damit einhergehende ökonomische Relevanz für Erstattungssysteme aller Gesellschaften mehr als deutlich ab. Nach Erkenntnissen eines Teilprojekts der „AgeCoDe-Studie“ („German Study on Ageing, Cognition and Dementia“), die vom Kompetenznetz Degenerative Demenzen mit Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) durchgeführt wurde, liegen die durchschnittlichen Kosten von Demenz im leichten Krankheitsstadium bei etwa 15.000 Euro pro Jahr. Bei schwerer Demenz steigt der Betrag auf rund 42.000 Euro pro Jahr. Der Großteil davon muss bei fortschreitender Demenz für den steigenden Pflegebedarf aufgewendet werden – für ambulante und stationäre Pflegeleistungen sowie für die informelle Pflege (z. B. durch pflegende Angehörige), während die „oft diskutierten Ausgaben für Medikamente dagegen deutlich weniger als fünf Prozent der Kosten“ verursachen.<sup>4</sup>

Der visionäre Ansatz von Disease Interception versucht dieses Kernproblem zu lösen. Er geht zunächst davon aus, dass es möglich sein wird, eine frühzeitige Diagnose bei Betroffenen lange vor der klinischen Manifestation der Demenz zu stellen – insbesondere durch exakte objektive Messung von subtilen kognitiven Veränderungen, deutlich bevor diese vom Betroffenen selbst wahrgenommen werden können oder einen Krankheitswert entwickeln. Das Konzept geht aber

über dieses Ziel hinaus und versucht, anhand von spezifischen genetischen und/oder biochemischen Markern bereits den Prozess der Krankheitsentstehung und -entwicklung nachzuweisen. Die Diagnose früh im pathogenetischen Prozess, in der präklinischen, symptomfreien Phase, soll ein therapeutisches Zeitfenster („Interception window“) eröffnen, in dem eine ursächlich wirkende, medikamentöse Intervention möglich wird. Das Ziel: den Krankheitsprozess aufzuhalten, zu verzögern oder umzukehren. Dies führt zuallererst zu der Frage, wie sich – gesetzt den Fall, Disease Interception könnte Realität werden – die im ersten Teil des Beitrags beschriebene Ist-Versorgungsrealität ändern würde, wenn man Betroffene noch deutlich früher diagnostizieren und den Krankheitsprozess deutlicher als bisher verzögern oder sogar ganz aufhalten könnte. Darauf aufsetzend kann dann beschrieben werden, welches Potenzial einem Modell wie Disease Interception aus Sicht der Versorgungsforschung beigemessen werden kann, wobei sich dieser Teil zum aktuellen Zeitpunkt aufgrund einer Vielzahl zu setzender Annahmen mit hoher Variabilität nur im Bereich einer vagen Prognose bewegen wird.

## Versorgungsrealität von Menschen mit Demenz

Um sich dem Thema der Disease Interception zu nähern, ist es nötig, zuvor einen genaueren Blick auf die reale Versorgungssituation vor einer später einmal stattfindenden Einführung eines Disease Interception-Modells zu werfen. Auf dem Weg zu einer adäquaten Versorgung von Menschen mit Demenz bestehen bereits heute besondere Herausforderungen:<sup>3</sup>

- ▶ ein möglichst frühzeitiges Erkennen kognitiver Beeinträchtigungen und demenzieller Erkrankungen sowie die zeitnahe Einleitung einer leitliniengerechten **Diagnostik und Differentialdiagnostik**,
- ▶ eine adäquate medizinische, pflegerische, physio-, ergo- und logotherapeutische, psychosoziale, **medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Behandlung** der Demenz,
- ▶ die adäquate Behandlung der fast bei allen Betroffenen bestehenden Multimorbidität,
- ▶ die Integration der Betroffenen in eine stabile, individuelle, multimodale und multiprofessionelle Versorgung,
- ▶ die Unterstützung der (pflegenden) Angehörigen und ihre aktive Einbeziehung in die medizinische, therapeutische und soziale Versorgung.

Aktuell werden Menschen mit demenziellen Erkrankungen in der primärärztlichen Versorgung häufig erst spät oder gar nicht diagnostiziert.<sup>5</sup> Aktuelle Daten aus Deutschland zeigen, dass nur bei ca. 40 Prozent der PatientInnen in der Hausarztpraxis, bei denen Ergebnisse eines systematischen, standardisierten Tests den Verdacht auf eine fortgeschrittene kognitive Beeinträchtigung nahelegen, eine formelle Demenzdiagnose in der Patientenakte dokumentiert ist.<sup>5</sup>

Ergebnisse aus der Versorgungsforschung zeigen, dass eine **frühe Erkennung** sowie eine **frühe leitliniengerechte Versorgung** von Menschen mit Demenz zu einer Verzögerung des Krankheitsverlaufs und der Institutionalisierung sowie zu Kosteneinsparungen für das Gesundheitssystem führen können,<sup>6,7</sup> was wesentliche Vorteile für die Patienten und die Kostenträger darstellt. Deshalb ist es heute als Unterversorgung anzusehen, wenn bisher nur wenige symptomatische Menschen mit Demenz eine frühzeitige Verdachtsdiagnose beim Hausarzt erhalten, die von einer Differentialdiagnostik bei einem Neurologen oder Psychiater abgesichert wird. Nach gestellter Diagnose steigt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass Menschen mit Demenz eine leitliniengerechte Versorgung mit Antidementiva sowie psychosoziale Interventionen erhalten.<sup>5</sup>

### **Demenzielle Erkrankungen erfordern eine enge Zusammenarbeit mit den Hausärzten**

Die Grundüberlegungen des Disease Interception-Modells werden bereits ansatzweise sowohl in der aktuellen S-3 Leitlinie der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychosomatik und Nervenheilkunde) und DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)<sup>8</sup> sowie in der aktuellen Leitlinie der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin)<sup>9</sup> beschrieben. In beiden Leitlinien wird die frühe Erkennung (allerdings der Symptome, daher noch keine Disease Interception im Sinne der hier verwendeten Definition) und zeitnahe Versorgung von Menschen mit Demenz betont. Eine Schlüsselrolle, insbesondere bei der Initiierung einer frühen bedarfs- und leitliniengerechten Versorgung, liegt beim Hausarzt der Betroffenen. Der Hausarzt kennt die PatientInnen häufig über viele Jahre und kann daher Veränderungen der geistigen und funktionalen Fähigkeiten sowie Verhaltensauffälligkeiten häufig am besten erkennen.<sup>10</sup> Darüber hinaus ist der Hausarzt sehr oft der erste Ansprechpartner für die Betroffenen.<sup>10</sup>

Im Disease Interception-Modell wird dem Hausarzt ebenfalls eine entscheidende Rolle zukommen. Bedingt durch einen deutlich früheren Zeitpunkt der Diag-

nose bereits im präklinischen Stadium und der anschließenden medikamentösen Intervention im therapeutisch relevanten Zeitfenster beim noch symptomlosen Patienten über viele Jahre erweitert sich die Rolle des Hausarztes.

## **Ein systematisches Casefinding in der Hausarztpraxis erhöht die Diagnoserate von Menschen mit Demenz**

Im Rahmen der vom Standort Rostock / Greifswald des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und dem Institut für Community Medicine der Universitätsmedizin Greifswald durchgeführten hausarztbasierten, cluster-randomisierten kontrollierten Interventionsstudie DelpHi-MV (Demenz: lebensweltorientierte und personenzentrierte Hilfen in Mecklenburg-Vorpommern; Reg.-Nr.: NCT01401582) konnte erstmalig für Deutschland an einer größeren Anzahl von HausarztpatientInnen gezeigt werden, dass der systematische Einsatz eines Screeninginstruments in der Hausarztpraxis die Diagnoserate von Menschen mit Demenz erhöht – und die Hausärzte die Diagnostik als unterstützend wahrnehmen.<sup>11</sup> Dabei wurden in der DelpHi-MV-Studie drei Phasen in der Versorgung der in der Häuslichkeit lebenden Menschen mit Demenz und ihrer pflegenden Angehörigen durchgeführt:

1. Identifizieren von Menschen mit **sehr hohem Erkrankungsrisiko** (insbesondere Screening von bereits leichten kognitiven Beeinträchtigungen in der Hausarztpraxis),
2. Aufnahme in ein individuelles medizinisches Monitoring (insbesondere Bedarfsassessment und -monitoring durch speziell qualifiziertes Personal),
3. Initiierung einer **gezielten Intervention zum richtigen Zeitpunkt**, insbesondere drei Säulen der Intervention:
  - (I) Management der Behandlung und Versorgung,
  - (II) Medikationsmanagement und
  - (III) Angehörigenunterstützung.

Im Rahmen der Studie wurden in den Hausarztpraxen geeignete PatientInnen (Einschlusskriterium: Alter ab 70 Jahre, in der eigenen Häuslichkeit lebend) vom Praxispersonal mit dem DemTect auf kognitive Beeinträchtigungen gescreent.<sup>12</sup> PatientInnen, die das Einschlusskriterium (DemTect < 9) erfüllen, wurden von ihrem Hausarzt über die DelpHi-MV-Studie informiert und eingeladen, an der

Studie teilzunehmen.<sup>12</sup> Konnte der/die PatientIn einen pflegenden Angehörigen benennen, wurde dieser ebenfalls zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Insgesamt wurden n = 6.838 PatientInnen in 136 Hausarztpraxen im Zeitraum vom 1. Januar 2012 bis zum 31. Dezember 2014 gescreent. Es konnten n = 1.167 PatientInnen (17,1 %) identifiziert werden, die eine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen (DemTect < 9).

## Das Ergebnis

Vor dem Screening war **nur bei 40 %** der PatientInnen eine formale Demenzdiagnose in der Patientenakte dokumentiert. Nach dem Screening stieg die Diagnoserate **von 40 % auf 70 %** (Eichler et al., 2014).

Dabei erhielten die PatientInnen folgende Diagnosen:

- ▶ 53 % unspezifische Demenz (F03),
- ▶ 24 % Vaskuläre Demenz (F01),
- ▶ 19 % Morbus Alzheimer (F00 / G30),
- ▶ 4 % andere neurodegenerative Erkrankung (G31) und
- ▶ 1 % Demenz bei Morbus Parkinson (F02.3).<sup>13</sup>

Eine detaillierte Auswertung der Patientendokumentationen beim Hausarzt zeigte, dass PatientInnen mit einer formal diagnostizierten Demenz im Vergleich zu PatientInnen mit gleichem DemTect-Ergebnis, aber ohne Diagnose:

- ▶ häufiger mit Antidementiva behandelt wurden (46 % vs. 18 %)
- ▶ sowie seltener potentiell inadäquate Medikamente (PIM) einnahmen (15 % vs. 22 %),
- ▶ häufiger in neurologischer und psychiatrischer Behandlung waren (47 % vs. 30 %) und
- ▶ seltener (9 % vs. 20 %) und kürzer (9,9 vs. 13,5 Tage) im Krankenhaus behandelt wurden.<sup>13, 14, 15</sup>

Die Ergebnisse der DelpHi-MV-Studie zeigen insgesamt, dass PatientInnen mit einer formalen Demenzdiagnose häufiger eine bedarfs- und leitliniengerechte Versorgung erhalten als die PatientInnen, welche zwar ebenso positiv auf eine

Demenz gescreent wurden, bei denen aber keine formale Demenzdiagnose in der Hausarztakte dokumentiert war.<sup>13</sup> Die Ergebnisse verdeutlichen, dass in der primärärztlichen Versorgung **demenzielle Erkrankungen häufig nicht diagnostiziert** werden. Der Anteil der Diagnosen zur Baseline der DelpHi-MV-Studie lag dabei im Bereich internationaler Vergleichsdaten.<sup>10</sup>

Die Ergebnisse der DelpHi-MV-Studie zeigen weiterhin, dass subjektive Gedächtnisbeschwerden sowohl eine niedrige Sensitivität als auch eine niedrige Spezifität für die korrekte Klassifikation von Screeningergebnissen besitzen.<sup>16</sup> Die Frage nach subjektiven Gedächtnisproblemen war im primärärztlichen Setting nicht geeignet, um Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen zuverlässig zu identifizieren.<sup>16</sup> Als Ursachen sind u. a. denkbar, dass subjektive Gedächtnisbeschwerden oft mit Depressivität oder Depression assoziiert sind, sowie dass kognitiv gesunde ältere Menschen häufig über Gedächtnisprobleme klagen, wohingegen sich Menschen mit Demenz ihrer Gedächtnisprobleme häufig nicht bewusst sind.<sup>16</sup> Eine zuverlässige Identifikation von Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen in der Hausarztpraxis erfordert die Anwendung validierter Screeningtests wie des DemTect.<sup>10</sup>

Wenn der Hausarzt die Diagnose einer Demenz stellt, ist diese häufig nicht spezifisch. Der hohe Anteil an unspezifischen Demenzdiagnosen in der primärärztlichen Versorgung ist jedoch kritisch, da erst eine **fachärztliche Differenzialdiagnostik** die Ätiologie der Erkrankung eingrenzen kann und darauf basierend eine optimale Behandlung und Versorgung der Menschen mit Demenz ermöglicht. Die ätiologische Differenzialdiagnostik ist auch Voraussetzung für die **Identifikation und Therapie des Anteils reversibler Ursachen** der kognitiven Beeinträchtigungen, zu denen die bereits erwähnte Depression zählt, aber auch ein Vitamin-B12-Mangel oder nicht adäquat behandelte eingeschränkte Hör- und Sehfähigkeit.<sup>10</sup>

## **Chancen und Herausforderungen der Disease Interception für die Versorgung und zukünftige Forschungsbedarfe**

Aus Sicht der Versorgungsforschung sollte in der betrachteten Ist-Versorgung von Menschen mit Demenz schon heute der frühen Erkennung eine leitliniengerechte Diagnostik folgen. Welche Auswirkungen würde es haben, wenn Betroffene noch deutlich früher als es heute möglich ist, diagnostiziert werden könnten? Zunächst wenige, solange es zur frühen Diagnose keine geeigneten therapeutischen Optionen gibt.

Was aber wäre, wenn es gelänge, eine Intervention im therapeutischen Fenster zu finden, die dann in der Lage ist, den Krankheitsprozess aufzuhalten, zu verzögern oder gar zu stoppen? Dann wären die Auswirkungen auf den Patienten als Individuum, aber auch auf der gesamtgesellschaftlichen Ebene mehr als deutlich. Experten gehen heute übereinstimmend davon aus, dass eine ursächliche Therapie nach Einsetzen der klinischen Symptomatik nicht mehr möglich ist. Die heute üblichen therapeutischen Interventionen setzen deshalb auf der Symptomebene an und können den Krankheitsverlauf selbst nicht mehr wesentlich beeinflussen.

Epidemiologen nennen diesen Effekt sekundäre Prävention, in der versucht wird, mit Interventionen gleich welcher Art, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Dies ist geübte Praxis bei vielen chronischen Krankheiten, beispielsweise beim Diabetes mellitus, bei dem das Vorliegen eines pathologischen Glucose-Toleranztests als präklinischer Krankheitszustand angesehen werden kann. Hier wird demnach eine bereits bestehende Krankheit behandelt, bevor die eigentliche klinisch manifeste Erkrankung mit damit einhergehenden Symptomen eingetreten ist. Analog zum Konzept der Disease Interception ist der orale Glukosetoleranztest, heute Standard der Diagnostik und erstattungsfähige Kassenleistung, ein Provokationstest, der die sich entwickelnde Erkrankung in einem frühen, noch symptomfreien Stadium erkennen kann.

Ein pathologischer Glucose-Toleranztest öffnet oft das „Window of Opportunity“, in dem therapeutisch effektiv gegen die diabetische Stoffwechsellage interveniert werden kann – und dadurch die Komplikationen des Diabetes mellitus verhindert und Spätfolgen verhütet werden.

Wenn dies auch für die Demenz gelingen sollte, würde Disease Interception nicht nur zu einer Verbesserung der Versorgung auf der Patienten-, Leistungserbringer- und Systemebene beitragen, sondern auch deutlichen Einfluss auf Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen nehmen.

Gehen wir einmal von drei Szenarien aus:

1. Es wird möglich sein, den Erkrankungsprozess über geeignete genmarkerbasierte und/oder biochemische Marker frühzeitig zu diagnostizieren.
2. Es wird möglich sein, mit einer noch zu findenden medikamentösen Intervention im therapeutisch relevanten Zeitfenster den Krankheitsprozess zu verzögern.
3. Es wird möglich sein, mit einer noch zu findenden medikamentösen Intervention den Krankheitsprozess zu stoppen.

## **Annahme 1: Frühzeitige Diagnostik des beginnenden Erkrankungsprozesses durch genetische und/ oder biochemische Marker**

Da Disease Interception die frühzeitige Diagnostik noch im präklinischen Stadium und die ursächlich wirkende medikamentöse und nicht-medikamentöse Intervention im therapeutisch relevanten „Interception Window“ beinhaltet, wird dies zu einer möglichst frühzeitigen, gezielten Versorgung führen, was auf Patienten-, Leistungserbringer- und Systemebene die Qualität und die Wirtschaftlichkeit der Versorgung für demenzielle Erkrankungen verbessern wird.

Dadurch wird dieses Szenario einen entscheidenden Beitrag zur Optimierung patientenorientierter Endpunkte der Versorgung leisten, da insbesondere im Frühstadium (sekundär-)präventive, medikamentöse und therapeutische Ansätze bei demenziellen Erkrankungen besonders effektiv sind. Bei Patienten mit sehr hohem Erkrankungsrisiko für demenzielle Erkrankungen kann zudem die Aufnahme in ein medizinisches Monitoring initiiert werden. Ein besorgter Patient kann hinsichtlich wissenschaftlich evaluierter Möglichkeiten zum Selbstmonitoring beraten werden, bspw. mit der App des Magdeburger Start-up-Unternehmens neotiv.

Die mögliche Effektivität des Disease Interception-Konzeptes sollte insbesondere bei der Versorgung von in der Häuslichkeit lebenden Menschen mit Demenz hinsichtlich der Optimierung von Lebensqualität und assoziierter patientenorientierter Variablen (u. a. Aktivitäten des täglichen Lebens, neuropsychiatrische Symptome, psycho-sozialer Status) sowie einer Stabilisierung der häuslichen Situation (Verzögerung der Pflegebedürftigkeit und der Institutionalisierung, Prävention gesundheitlicher Probleme und Reduzierung der Belastung bei pflegenden Angehörigen) in pragmatischen RCT quantitativ untersucht werden.<sup>7, 8</sup>

Bei der Entwicklung, Erprobung sowie Evaluation von Disease Interception sollten die Menschen mit Demenz und ihre pflegenden Angehörigen aktiv partizipieren, um ihre individuellen Bedarfe frühzeitig im Forschungsprozess zu kommunizieren. Das unmittelbare Umfeld muss ebenso einbezogen werden wie die Versorgungsrealität vor Ort, die zur Vermeidung von Verzerrungen der Ergebnisse sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Analyse möglichst umfassend und multidimensional zu beachten ist.<sup>4</sup>

Auf der Systemebene sollten insbesondere bei der frühzeitigen Identifizierung, dem medizinischen Monitoring von Risikopatienten sowie bei der Initiierung einer gezielten Versorgung für Menschen mit Demenz Fachärzte für Allgemein-

medizin sowie verschiedene weitere in den Behandlungs- und Versorgungsprozess eingebundene Leistungserbringer über die einzelnen Sektorengrenzen hinweg eingebunden werden. Bei der Entwicklung, Erprobung und Evaluation von Disease Interception ist die Integration in eine multiprofessionelle, sektorenübergreifende Versorgung für Menschen mit Demenz und deren pflegende Angehörige essenziell. Unnötige Leistungen, wie Doppel- und Fehluntersuchungen oder Leistungen, die den individuellen Bedarfen der PatientInnen nicht entsprechen, sollten vermieden werden. Zukünftige Forschung sollte insbesondere IT-gestützte Algorithmen und Systeme entwickeln, um die frühzeitige Erkennung von kognitiven Einschränkungen, ein rationales medizinisches Monitoring sowie eine systematische, multimodale, interprofessionelle und individuelle Versorgung zu unterstützen. Gleichzeitig sollen Doppel- und Fehluntersuchungen, nicht erforderliche oder fehlallokierte Leistungen minimiert werden.

Zu warnen ist jedoch vor einem zu unkritischen Einsatz von noch nicht ausreichend validierten Biomarkern. Bisher ist kein Biomarker bekannt, dessen Sensitivität und Spezifität ausreicht, um in der präklinischen Phase der Erkrankung eine belastbare Diagnose einer Demenz zu stellen. Die verfügbaren Biomarker weisen in unterschiedlicher Präzision auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer demenziellen Erkrankung hin – was gleichzeitig bedeutet, dass die Erkrankung bei vielen markerpositiven Patienten nie klinisch manifest werden wird.

Bei Surrogat-Biomarkern bestehen lediglich statistische Assoziationen mit einer Erkrankung. Ihr Nachweis bei einem symptomfreien Patienten indiziert eine höhere Wahrscheinlichkeit dafür, dass bei diesem Patienten eine präklinische demenzielle Erkrankung vorliegt. Ein Beispiel ist der Genotyp ApoE-E4, der bei der sporadischen Alzheimer-Erkrankung ein bekannter Risikomarker ist. Träger des ApoE-E4 haben ein etwa zweifach erhöhtes Lebenszeitrisiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken. Das bedeutet gleichzeitig, dass die meisten Menschen mit diesem ApoE-Genotyp nie eine Demenz bekommen werden. Bisher sind genetische oder biochemische Marker deshalb heute noch als experimentell anzusehen – ihr Einsatz sollte im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Der positiv prädiktive Wert der heute bekannten genetischen und biochemischen Frühdiagnostik ist noch zu gering, um in der praktischen Versorgung klinisch relevant zu sein. Dennoch ist die Entwicklung und klinische Validierung von Biomarkern im Forschungskontext besonders wichtig, da nur diese eine präklinische Diagnostik ermöglichen – die aber essenzielle Voraussetzung für die Nutzung des therapeutischen Fensters ist.

## **Annahme 2: Verzögerung des Krankheitsprozesses**

Auch in Abwesenheit kurativer Optionen ist es ein wichtiger Erfolg der Therapie, wenn die Manifestation der symptomatischen Demenz herausgezögert werden kann. Da die Demenz vornehmlich bei hochaltrigen Menschen auftritt, hätte die Verzögerung des Krankheitsprozesses um ein, zwei oder gar mehrere Jahre einen erheblichen positiven Effekt. Die Konsequenz für jeden einzelnen Betroffenen wäre der Lebensqualitätsgewinn für die gewonnene Zeit von ein, zwei oder auch mehreren Jahren, um die dann beispielsweise Demenz mit all ihren Folgen später auftritt. Entscheidend ist der Effekt auf die Gesamtpopulation. Auf Bevölkerungsebene macht ein Hinausschieben der klinischen Manifestation der Demenz einen großen Unterschied. Die Gesamtanzahl der Betroffenen würde durch konkurrierende Morbidität erheblich vermindert. Dies hätte auch ökonomische Auswirkungen.

Eine spätere Manifestation der Demenz wird aktuell in vielen Ländern beobachtet. Ursache ist die sogenannte Morbiditätskompression. Jahrzehntelang war umstritten, ob die stetig steigende Lebenserwartung zu einer Zunahme der Jahre mit Erkrankungen oder eher zu einer Verlängerung der gesunden Lebensjahre führen würde. Nach heutigen Erkenntnissen ist klar, dass die gewonnenen Jahre vorwiegend die gesunde Lebenszeit verlängern. Dies gilt insbesondere für die höheren sozialen Schichten, in denen die krankheitsfreien Jahre erheblich deutlicher zunehmen, während in den niedrigeren sozialen Schichten häufiger verlängerte Krankheitsphasen auftreten. Hieraus wird klar, dass eine zukünftige Disease Interception-Strategie sensitiv für soziale Unterschiede sein muss. Insbesondere wird darauf zu achten sein, dass alle Betroffenen den gleichen, niederschweligen Zugang sowohl zur präklinischen Diagnostik wie auch zu der dann folgenden spezifischen Therapie haben müssen.

## **Annahme 3: Aufhalten oder gar Umkehren des Krankheitsprozesses**

Wenn eine effektive Therapie im therapeutischen Fenster den Krankheitsprozess der demenziellen Erkrankungen unterbrechen kann, hieße das, dass die klinisch manifeste Demenz verhindert werden könnte. Zwar wäre der pathogenetische Prozess bis zur Diagnose fortgeschritten, das Auftreten von Symptomen könnte aber durch eine therapeutische Intervention verhindert werden. Die Konsequenzen für die Versorgungssysteme, für die Menschen auf Einzelbetrachtungsebene und auf Populationsebene, wären naturgemäß weit höher als im Szenario der Verzögerung. Ein Aufhalten des Krankheitsprozesses führt dazu, dass ein Betroffener

zwar immer noch demenziell erkrankt sein wird, aber dies nicht mehr schicksalhaft in eine **klinisch-relevante Demenz** führt. Das Problem der demenziellen Erkrankungen in der Gesellschaft besteht aber weiter, weil alle betroffenen Menschen auf eine dauerhafte Medikation angewiesen sein werden. Hier wird dann die Adhärenz zur Medikation entscheidend, deren Nebenwirkungs- und Interaktionsspektrum, und nicht zuletzt die Bereitschaft der Gesellschaften, die dann lebenslange Behandlung vieler Betroffener wirtschaftlich zu tragen.

Käme es jedoch durch eine kurative Therapie in der präklinischen Erkrankungsphase zu einer Aufhebung des Krankheitsprozesses, wären die Auswirkungen auf Einzelne wie Gesellschaft maximal. Das wäre in etwa zu vergleichen mit einer dauerhaften Heilung von Hepatitis C, weil hier der Krankheitsprozess nicht nur verzögert oder aufgehalten wird, sondern der ursächliche Faktor, der Keim, eliminiert wird – zumindest bis zu einer möglichen Neuankolonisierung. Positiver Effekt wäre, dass nach der Aufhebung des Krankheitsprozesses keine Therapie mehr erforderlich wäre. Auch Nachfolgekosten entfallen bei einer Heilung der präklinischen Erkrankung.

### **Disease Interception für demenzielle Erkrankungen aus Sicht der Versorgungsforschung**

Die Aufgabe der Versorgungsforschung ist es zu prüfen, inwieweit Innovationen gleich welcher Art in der realen Versorgungspraxis funktionieren oder nicht. Prioritäre Aufgabe ist die frühzeitige Diagnose (engl. Early Case Finding) in der realen Versorgungssituation, ob nun beim Haus- oder Facharzt oder im Krankenhaus. Eine Verbesserung der Versorgung würde durch eine Vorverlegung der Diagnose in die präklinische, also noch symptomfreie Phase erzielt. Dies erfordert entweder genetische oder biochemische Marker, die eine für die praktische Versorgung ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität besitzen.

Eine systematische Suche solcher Marker könnte in der ersten Phase im Fall-Kontroll-Design erfolgen. Hierbei würden bei Menschen mit Demenz eine Vielzahl von genetischen und biochemischen Eigenschaften erhoben (-omics-Ansätze) und mit den Eigenschaften geeigneter Kontrollpersonen ohne Demenz verglichen. Kandidaten für diagnostische Marker sind dann solche, deren Häufigkeit sich zwischen Erkrankten und Nicht-Erkrankten möglichst deutlich unterscheidet. Da die Marker für eine Verwendung in der präklinischen Phase geeignet sein sollen, müssen die Unterschiede bereits bestehen, wenn auch die späteren Fälle noch keine Symptome aufweisen. Daraus resultiert eine retrospektive Betrachtung

tung. Dieser Studienansatz setzt also voraus, dass auf eine Biodatenbank zurückgegriffen werden kann, in der möglichst viele Jahre zuvor geeignete biologische Proben von gesunden Menschen eingelagert wurden. Dabei ist eine ausreichend große Fallzahl erforderlich, damit einerseits genügend Menschen enthalten sind, die später eine manifeste Demenz entwickeln und andererseits eine entsprechend große geeignete Kontrollgruppe für das Matching gebildet werden kann. Dies wird in aller Regel ein Pooling von Proben aus mehreren Biobanken erfordern.

Die bisher existierenden Biobanken sind jedoch zum größten Teil nicht ausreichend kompatibel, was schon bei der Probengewinnung, -aufbereitung und dem -transport der Proben in der Präanalytik, also vor dem Einfrieren beginnt, und sich in unterschiedlichen Lagerbedingungen, Auslagerungsverfahren und dem Verschicken etc. fortsetzt. Standardisierung und Qualitätssicherung über möglichst viele Biobanken hinweg sind hier entscheidend. Da dies in der Vergangenheit vernachlässigt wurde, müssen gerade die größeren aktuellen Biobanken (z. B. German Biobank Alliance, NAKO Gesundheitsstudie, einige der Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung) konsequenter an der Poolbarkeit ihrer Proben arbeiten, um valide Markerstudien unterstützen zu können.

In einer darauf folgenden prospektiven Phase muss dann untersucht werden, ob die Träger der entsprechenden Marker im Verlauf tatsächlich eine Demenz entwickeln. In Kohortenansätzen kann die Sensitivität und Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert eines Markers gemessen werden. Wenn ein Marker auf diese Weise validiert ist, kann er in klinischen Interventionsstudien als früher Endpunkt verwendet werden. Dies bedeutet, dass zum Nachweis, ob eine bestimmte Medikation wirklich zu einer Verzögerung, einem Aufhalten oder gar Aufheben des Krankheitsprozesses führt, nicht mehr bis zum Auftreten klinischer Symptome gewartet werden muss. Stattdessen wird das Auftreten des Markers als Misserfolg, das Nicht-Auftreten als Erfolg der therapeutischen Intervention gewertet.

Das Ganze muss dann in einer weiteren Studienphase um das pflegerische sowie versorgerische Umfeld ergänzt werden. Wenn der Nachweis erbracht ist, dass ein bestimmter Biomarker tatsächlich mit einer Demenzentstehung kausal assoziiert ist und diese sicher voraussagt, muss diese Erkenntnis in die praktische Versorgung übertragen werden. Hierzu gehört z. B., dass die Ärzte aller Sektoren über die Bedeutung eines neuen Markers in der präklinischen Diagnostik der Demenz informiert sind, die Patienten bereit sind, eine u. U. jahrzehntelange Therapie zu beginnen und die Betroffenen die Medikamente dauerhaft einnehmen. Gleichzeitig ist ein gerechter und umfassender Zugang aller Patienten zur neuen Diagnostik sicherzustellen.

Diese Entwicklungsschritte stellen erhebliche Herausforderungen sowohl für die Methodik zur Identifikation und Validierung der Marker als auch für eine effektive Translation der Forschungsergebnisse in die Versorgungspraxis dar. Für die langjährige Adhärenz zu einer Therapie bei symptomfreien Menschen ist die Verbesserung der Gesundheitskompetenz (Health Literacy) entscheidend. In der Disease Interception wird der Patient zu einem mündigen Behandler und Monitorer der eigenen Krankheit. Hier kommt zum Beispiel auch eine App wie die von neotiv ins Spiel, die durch die regelmäßige Nutzung zu einer besseren Selbstwahrnehmung führt, und ganz praktisch auch daran erinnert, zum Beispiel die Medikamente einzunehmen.

## Literaturverzeichnis

- 1 Alzheimer's Disease International (2018). World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers. London: Alzheimer's Disease International.
- 2 Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. [www-genesis.destatis.de/genesis/online](http://www-genesis.destatis.de/genesis/online) (abgerufen am 10.02.2019).
- 3 Thyrian, R., Dreier, A., Eichler, T. (2015). Herausforderung Demenz-Konzepte zur optimierten Versorgung und deren Umsetzung. In: P. Zängl (Hrsg.), Zukunft der Pflege (S. 213-214). Wiesbaden: Springer.
- 4 <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/demenz-und-ihre-kosten-pflege-erfolgt-zunehmend-in-der-familie-3092.php>
- 5 Eichler, T., Thyrian, J., Hertel, J., Köhler, L., Wucherer, D., Dreier, A., Michalowsky, B., Teipel, S., & Hoffmann, W. (2014). Rates of Formal Diagnosis in People Screened Positive for Dementia in Primary Care: Results of the DelpHi-Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42, 451-458.
- 6 Borson, S., Frank, L., Bayley, P.J., Boustani, M., Dean, M., Lin, P.J., McCarten, J.R., Morris, J.C., Salmon, D.P., Schmitt, F.A., Stefanacci, R.G., Mendiondo, M.S., Peschin, S., Hall, E.J., Fillit, H., Ashford, J.W. (2013). Improving dementia care: The role of screening and detection of cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 9, 151-159.
- 7 Boustani, M., Peterson, B., Hanson, L., Harris, R., Lohr, K.N. (2003). Screening for dementia in primary care: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 138, 927-937.
- 8 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). (2016). S3-Leitlinie „Demenzen“. URL:[http://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2016/PDFs\\_Download/038013\\_LL\\_Demenzen\\_2016.pdf](http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/038013_LL_Demenzen_2016.pdf)
- 9 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) (2008). DEGAM-Leitlinie Nr 12: Demenz. URL: [http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-12\\_Langfassung\\_TJ\\_03\\_korr\\_01.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-12_Langfassung_TJ_03_korr_01.pdf)
- 10 Eichler, T., Thyrian, R., & Hoffmann, W. (2015). Diagnostik von Demenzen – Frühe, spezifische Diagnostik durch Hausärzte ist möglich und sinnvoll. *Deutsches Ärzteblatt*, 112(8), 332-333.

- 11 Thyrian, R., Eichler, T., Pooch, A., Albuene, K., Dreier, A., Michalowsky, B., Wucherer, D., Hoffmann, W. (2016). Systematic, early identification of dementia and dementia care management are highly appreciated by general physicians in primary care – results within a cluster-randomized-controlled trial (DelpHi). *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 19(9), 183-190.
- 12 Thyrian, R., Fiss, T., Dreier, A., Bowing, G., Angelow, A., Lueke, S., Teipel, S., Flessa, S., Grabe, H.J., Freyberger, H.J., & Hoffmann, W. (2012). Life- and person-centred help in Mecklenburg-Western Pomerania, Germany (DelpHi): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 13, 56.
- 13 Eichler, T., Thyrian, R., Hertel, J., Köhler, L., Wucherer, D., Dreier, A., Michalowsky, B., Teipel, S., & Hoffmann, W. (2015). Rates of formal diagnosis of dementia in primary care: The effect of screening. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 1, 87-93.
- 14 Wucherer, D., Eichler, T., Kilimann, I., Hertel, J., Michalowsky, B., Thyrian, R., Teipel, S., & Hoffmann, W. (2015). Antidementia Drug Treatment in People Screened Positive for Dementia in Primary Care. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44, 1015-1021.
- 15 Michalowsky, B., Eichler, T., Thyrian, J.R., Hertel, J., Wucherer, D., Hoffmann, W., & Flessa, S. (2016). Healthcare resource utilization and cost in dementia: are there differences between patients screened positive for dementia with and those without a formal diagnosis of dementia in primary care in Germany? *International Psychogeriatrics*, 28(3), 359-369.
- 16 Eichler, T., Thyrian, R., Hertel, J., Wucherer, D., Michalowsky, B., Reiner, K., Dreier, A., Kilimann, I., Teipel, S., & Hoffmann, W. (2015). Subjective memory impairment: No suitable criteria for case-finding of dementia in primary care. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1, 179-186.

### ***Prof. Dr. med. Wolfgang Hoffmann, MPH***

ist Geschäftsführender Direktor des Instituts für Community Medicine und seit Januar 2012 W3-Professor für Bevölkerungsbezogene Versorgungsepidemiologie und Community Health an der Universitätsmedizin Greifswald. Er ist seit Dezember 2009 Leiter des Teilstandortes Greifswald des Partnerzentrums Rostock/Greifswald des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE).



#### **Weitere Stationen:**

- 12/2004-12/2011 Ordentliche C3-Professur „Versorgungsepidemiologie und Community Health“ an der Med. Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
- 11/2002-11/2004: C3-Stiftungsprofessur des BMBF für „Versorgungsepidemiologie und Community Health“ an der Med. Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
- 10/2000 Venia legendi für Epidemiologie und Public Health am Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften (FB 11) der Universität Bremen
- Er ist Mitglied des Herausgeber-Beirats der Fachzeitschrift „Monitor Versorgungsforschung“

### ***Prof. Dr. Ina Zwingmann***

ist seit April 2019 Professorin für Kommunikationspsychologie an der Europäischen Fachhochschule Rhein/Erft. Von 2016 bis März 2019 war sie Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Standort Rostock/Greifswald.



#### **Wichtige Stationen:**

- 2006-2012 Studium der Psychologie an der Technischen Universität Dresden, Abschluss: Diplom-Psychologin
- 2014-2016 Systemische Coachingausbildung, Freie Universität Berlin
- 2016-2018 Psychologische Psychotherapeutin (zugelassen zur Psychotherapie nach dem Heilpraktikergesetz)
- 2013-2016 Promotion an der Technischen Universität Dresden, Fachbereich Mathematik und Naturwissenschaften, Abschluss: Dr. rer. nat.
- 12/2017 bis heute Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Alzheimer Gesellschaft, Landesverband Mecklenburg-Vorpommern