

Asmus Finzen

Bluttest zur Demenz-Diagnose. 1 ml Venenblut genügt beim Predemtec-Test zur Diagnosesicherung.

Die Berlin-Brandenburger Start-Up-Unternehmen Predemtec GmbH revolutioniert die Demenzdiagnostik

Zur Diagnose einer Demenzerkrankung, insbesondere der Angst-Krankheit Morbus Alzheimer, sind neben ärztlicher und neuropsychologischer Untersuchung bislang aufwändige, für die Betroffenen unangenehme Prozeduren erforderlich, die zudem unsicher (Zuverlässigkeitsrate 60 bis 80%) und teuer sind. Dazu gehören die so genannte Rückenmarkpunktion zur Gewinnung von Nervenwasser (Liquor, CSF) und die Untersuchung im Magnet-Resonanz-Tomographen (MRT). Die Predemtec hat nun ein Verfahren entwickelt, mit dessen Hilfe eine zuverlässige Diagnose mit Hilfe von 1(!) ml Venenblut gestellt werden kann. Das Verfahren steht unmittelbar vor der Marktreife.

Inhaltsübersicht

Einführung	2
Vorbemerkung I: Was wollen die Ärzte	2
Vorbemerkung II: Was wollen die Patienten	3
Früh- und Risikodiagnostik	4
Chancen der Frühdiagnostik	5
Alzheimer-Diagnostik im Blut/Serum	5
Der besondere Ansatz der Predemtec GmbH	6
Sensitivität und Spezifität: PCA-Validierungs-Studie – Tabellen und Grafik	7
Beeindruckende Ergebnisse und Scheitern früherer Ansätze	8
Anhang: Das Unternehmen – Namen und Daten	10

Einführung

Demenzkrankungen sind die häufigsten Leiden, die uns im Alter befallen. Weltweit sind derzeit 44 Millionen Menschen erkrankt, davon mehr als die Hälfte an der alzheimerschen Erkrankung und 15% an vaskulären Störungen, weitere 15% an Demenz, die mit der parkinsonschen Krankheit einhergeht. Allein Deutschland sind 1,5 Millionen Einwohner erkrankt; ihre Zahl wird mit zunehmender Alterung der Bevölkerung steigen. Dazu kommen ebenso viele Menschen, die an Vorstufen der Erkrankung leiden. Im Gesundheitswesen und in der Gesundheitspolitik reichen die Reaktionen von Resignation bis Ratlosigkeit, nachdem die Medikamente, die vor 20 Jahren Abhilfe versprochen, weitgehend versagt haben.

In der Öffentlichkeit besteht die Tendenz, Panik zu verbreiten. Dabei werden die Fortschritte der Altersmedizin, auch der Demenzmedizin, in den letzten Jahren oft übersehen. Fehlende Heilbarkeit der Demenzerkrankungen steht nicht für therapeutischen Nihilismus. Die fehlende Heilbarkeit teilen die Demenzerkrankungen mit den meisten chronischen Erkrankungen des höheren Lebensalters, mit den Rheumaerkrankungen, dem Diabetes, den Herz-Kreislaufstörungen und vielen anderen mehr.

Die Verbreitung von Panik und Pessimismus bedroht die Chancen der Prävention, der Frühintervention, der wirksamen Bekämpfung von Symptomen und der Möglichkeit des Hinausschiebens des Krankheitsbeginns um Jahre bis Jahrzehnte. Diese Blindheit wiederum hat im öffentlichen Bild nicht nur einen therapeutischen Nihilismus begünstigt, sondern auch die Entwicklung von Möglichkeiten der früheren Risikodiagnostik schwerwiegend behindert.

Vorbemerkung I: Was wollen die Ärzte?

Die Ärzte – vor allem Hausärzte und Internisten und natürlich Neurologen – haben zunehmend mit älteren Menschen zu tun, die über zunehmende Vergesslichkeit klagen, Gegenstände verlegen oder von anderen hören müssen: Du wirst ja auch immer schussliger. Das muss zunächst einmal nichts bedeuten. Aber die Kranken machen sich Sorgen. Außerdem ist es eine Tatsache, dass immer mehr alte Menschen mit zunehmendem Alter immer mehr Zeichen von Demenzerkrankungen aufweisen. Wichtigstes Instrument zur Abklärung der Situation ist an erster Stelle immer noch die gründliche ärztliche Untersuchung mit Erhebung der Vorgeschichte und gegebenenfalls auch der Befragung von Angehörigen. Bei solchen Beschwerdebildern gehört auch die neuropsychologische Untersuchung, dabei können einfache standardisierte

Tests wie der Minimal Standard Test (MMST) durchaus auch in der hausärztlichen Praxis durchgeführt werden. Wird dabei ein krankhafter Befund erhoben und eine Verdachtsdiagnose gestellt, ist die weitere Abklärung aufwändig und belastend. Sie wird zeitaufwändig, körperlich und psychisch belastend (und teuer).

Dann ist eine Untersuchung im Magnet-Resonanz-Tomographen und eine Untersuchung des Liquors (CSF) erforderlich, der durch Punktion des Rückenmarkkanals gewonnen werden muss. Viele Patienten lehnen das ab. Bei vielen anderen zögern die behandelnden Ärzte, ihnen diese Prozedur zuzumuten. Fachleute schätzen, dass bei mehr als der Hälfte der Menschen mit Demenzerkrankungen keine gründliche diagnostische Abklärung durchgeführt worden ist. Warum eine solche im Frühstadium der Erkrankung wichtig ist, wird später erklärt.

Dieses ist ein unvertretbares Dilemma. Fragt man die Ärzte, was sie sich wünschen (und wir haben das über Jahre getan), kommt regelmäßig die Antwort: »Am besten wäre ein Serumstest, mit dessen Hilfe wir ohne große Belastung für die Kranken unsere klinische Verdachts-Diagnose bestätigen oder widerlegen können.«

Vorbemerkung II: Was wollen die Patienten?

Sprechstunden-Erfahrungen in der ärztlichen Praxis, in speziellen Gedächtnis-Ambulanzen (Memory Kliniken) widerlegen die weit verbreitete Auffassung, sie wollen es gar nicht wissen, wenn sich hinter ihren vermeintlichen oder tatsächlichen Gedächtnisstörungen eine beginnende Demenzerkrankung verbirgt. Vor allem der große Zulauf von Spezialsprechstunden, die sich ausdrücklich an Menschen wenden, die über subjektive Störungen von Frischgedächtnis und Erinnerungsfähigkeit klagen (Fachbegriff: Subjektive Memory Complaint) unterstreichen das.

Die Angst die damit verbunden ist Ernst zu nehmen. Und man kann durch eine gründliche Abklärung den allergrößten Teil der Patienten beruhigen. Aber auch dafür sind zurzeit bei vielen von ihnen die oben angeführten aufwändigen und belastenden technischen Diagnoseverfahren notwendig. Aber auch bei den Patienten, bei denen beginnende Krankheitszeichen erkannt werden, kann die frühe Diagnose helfen, Prävention zu leisten oder den eigentlichen Krankheitsbeginn um Jahre hinauszuzögern. Gerade in solchen Situationen wäre ein einfacher Serumstest eine große Hilfe.

Früh- und Risikodiagnostik

Noch vor wenigen Jahren mussten diejenigen, die sich für Früh- und Risikodiagnostik von Demenzerkrankungen einsetzten, mit Ablehnung und Widerstand rechnen – mit dem Vorwurf der Traumtänzeri. Frühzeitige Diagnosen seien angesichts der ungünstigen Prognose der Alzheimerschen Erkrankung sinnlos, ja schädlich. Wer wolle mit 60 Jahren schon wissen, dass sein Risiko, mit 70 an Alzheimer zu erkranken, erhöht ist; und welcher Patient mit einer leichten kognitiven Störung (MCI) wolle schon wissen, dass er in einigen Jahren mit Wahrscheinlichkeit an einer Voldemenz erkranken werde. Dabei handelte es sich um eine fatale Fehleinschätzung.

Glücklicherweise hat sich das mit der Vorstellung der S-3 Richtlinien „Demenz Diagnostik und Behandlung“ Anfang 2016 drastisch verändert. Bei dieser Gelegenheit formulierte einer der Autoren dieser Leitlinien, der Aachener Professor Jörg Schulz, die Früherkennung als „grundsätzliches Recht für die Patienten: Wir sehen diese Diagnostik und die im Anschluss möglichen Präventionsmaßnahmen als Recht eines jeden Patienten an. Das Recht auf Nichtwissen bleibt natürlich bestehen, d.h. die Frühdiagnostik kann nur nach vorheriger Aufklärung, mit Einwilligung des Patienten und auch mit einer entsprechenden Betreuung nach der Diagnose erfolgen.“

Er unterstreicht damit, dass die verbreiteten Argumente gegen die Frühdiagnostik nicht nur lebensfremd sind. Sie sind auch medizinisch unsinnig. Es geht bei der Frühdiagnostik nicht nur um die Sicherung der Diagnose einer Alzheimer-Demenz, sondern auch um eine Abgrenzung zur vaskulären Demenz und zur Altersdepression, die beide behandelt werden können. Zudem werden die Möglichkeiten der symptomatischen Intervention und des Verzögerns des Eintritts der Erkrankung sträflich unterschätzt. Zwar ist es richtig, dass Demenzen vom Alzheimer-Typ nach dem derzeitigen Stand der Medizin nicht geheilt werden können. Heilbarkeit und Behandelbarkeit sind aber unterschiedliche Dinge. Demenzerkrankungen sind behandelbar. Und die Chancen der Behandlung sind umso besser, je früher man damit beginnt.

Dabei geht es nicht um die Intervention mit Medikamenten. Die Demenzentwicklung kann in der Phase der leichten kognitiven Störung um Jahre hinausgeschoben werden, oder – je nach Lebensalter – ganz vermieden werden: durch gesunde Gestaltung der Lebensführung und die konsequente Behandlung von Risikofaktoren wie Hypertonie und Diabetes – letztlich Faktoren, von denen bekannt ist, dass sie die Lebenserwar-

tung generell erhöhen. Entsprechend sind körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, geistige Aktivität, ausreichend Schlaf, Nichtraucher, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, mäßiger Gebrauch von Alkohol – neben der Behandlung von Diabetes und Hypertonie – wichtige Marksteine der Demenz-Prophylaxe.

Chancen der Frühdiagnostik

Seit die Demenztherapeuten erkannt haben, dass die präventiven und therapeutischen Möglichkeiten umso größer sind, je früher die Diagnose gestellt wird, ist die Frühdiagnose, wie es auf dem Kopenhagener Welt Alzheimer Kongress 2014 hieß, zum neuen Mantra der Demenztherapeuten geworden.

Die Alzheimer-Demenz wird im medizinischen Alltag klinisch diagnostiziert. Dabei wird die fachärztliche Untersuchung durch die neuropsychologische Testung ergänzt und erhärtet. Zur weiteren Absicherung werden Magnet-Resonanz-Tomographien (MRT) und Liquor-Analysen (CSF) durchgeführt. Diese Untersuchungen sind in ihrer Gesamtheit zeit- und kostenaufwendig. Für die Kranken sind sie belastend. Ausserdem lässt ihre Zuverlässigkeit zu wünschen übrig: Ihre Validität beträgt 60 bis höchstens 80 Prozent. Das bedeutet, dass jede dritte Diagnose falsch ist, dass jeder dritte Kranke nicht erfasst wird oder – noch schlimmer – jeder dritte Untersuchte fälschlich als gesund diagnostiziert wird.

Die Unsicherheit der etablierten Diagnoseverfahren ist umso größer, je weniger weit die klinisch erfassbare Krankheitssymptomatik fortgeschritten ist. Forscher und Ärzte versuchen deshalb seit Jahren, ein einfaches Diagnose-Verfahren zu entwickeln, das die Kranken wenig belastet und zugleich zuverlässig (spezifisch und sensitiv) ist – und das es erlaubt, nicht nur die manifeste Form der Erkrankung zu diagnostizieren, sondern auch ihre Frühstadien. Der Bedarf besteht: Demenz-Sprechstunden und Memory-Kliniken in aller Welt berichten von einem zunehmenden Zustrom von besorgten Patienten mit subjektiven Gedächtnisstörungen.

Alzheimer-Diagnostik im Blut/Serum

Die Suche nach einem einfachen zuverlässigen diagnostischen Verfahren konzentriert sich seit einigen Jahren auf entsprechende Indikatoren im Blut bzw. im Serum. Leider ist es bisher nicht gelungen, ein Verfahren zu entwickeln, das diese Anforderungen erfüllt. Der österreichische Alzheimer-Forscher Joseph Marksteiner stellte unlängst auf dem Jahreskongress der Österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie (2013) fest: „Die Frage nach der Alzheimer-Diagnose aus dem Blut, die wir uns alle wünschen,“

sei offen. Sie sei praktisch nur über die Proteomics möglich, wenn man an die 100 Proteine mithilfe von Biomarkern bestimme. Das aber sei in jeder Hinsicht zu aufwendig. Man könne aber die genannte Zahl von durch sorgfältige Filterung auf eine geringere Zahl ausgewählter Eiweiße reduzieren, die besonders aussagekräftig für die Alzheimerdiagnostik seien. Diesen Weg haben in den letzten Jahren mehrere wissenschaftliche Arbeitsgruppen beschritten. In diesem Jahr ist Bewegung in die Szene gekommen: Zu Beginn des Jahres 2014 wurde ein solcher Ansatz einer amerikanischen Gruppe in »Nature Medicine« beschrieben. Im Frühjahr folgte die Veröffentlichung einer englischen Gruppe in »Alzheimer's and Dementia« und im Sommer erklärte das deutsche Start-Up-Unternehmen Predemtec (Hennigsdorf bei Berlin) erstmals öffentlich, dass es an der Entwicklung eines solchen Testes arbeite, der in naher Zukunft marktreif sein werde.

Der besondere Ansatz der Predemtec GmbH

Die Wissenschaftler der deutschen Predemtec GmbH haben seit 2010 aufgrund der Literatur zunächst 18, dann 12, und nach eingehender Prüfung, schließlich sechs solche Proteine (Biomarker) ausgewählt, und dann das Blut/Serum von Alzheimer-Patienten, Kranken mit leichten kognitiven Störungen (die später etwa zur Hälfte an Demenz erkranken) und einer gesunden Kontrollgruppe untersucht.

In der Zusammenschau der ausgewählten Faktoren hat sich eine hohe Zuverlässigkeit der Diagnostik der Kranken in Abgrenzung von den gesunden Personen ergeben. Auch die Abgrenzung der Demenz-Risikogruppe und der Personen mit einer leichten kognitiven Störung – sowie die Differentialdiagnose zu vaskulären Demenzen und Altersdepressionen – ist zuverlässig.

Mit anderen Worten: Es ist gelungen, einen zuverlässigen und wenig aufwendigen Bluttest zur Diagnostik sowie zur Früh- und Risikodiagnostik von Demenz-Erkrankungen zu entwickeln, der Mithilfe der ELISA-Technik auch einfach und kostengünstig im Alltag – etwa in Kliniklabors – angewendet werden kann. Ende 2015 kann die Gruppe aufgrund einer Validierungsstudie ausreichende Ergebnisse vorlegen, um die Umsetzung zu einem marktreifen Produkt in Angriff zu nehmen. Im Folgenden werden einige dazugehörigen Daten präsentiert:

Sensitivität und Spezifität: PCA Validierungs-Studie

Zusammenfassung der Ergebnisse

Anzahl der untersuchten Serumsproben n = 265

Serumsproben von Alzheimer Kranken (AD) n = 115

Serumsproben bei beginnender AD n = 14

Serumsproben bei vaskulärer Demenz n = 11

Kontrollgruppe (alle Probanden) n = 150

Kontrollgruppe (Alterskorrigiert) n = 50

Sensitivität bei Alzheimer Kranken 96 %

Sensitivität bei beginnender AD 93 %

Sensitivität bei vaskuläre Demenz 91 %

Spezifität gegenüber Kontrollgruppe 89 %

Spezifität gegenüber Alterskorrigierter Kontrollgruppe 80 %

Tab. 1: Sensitivität und Spezifität der Ergebnisse (PCA: Principle Components Analysis)

Tab. 2: Profilmuster im Serum bei verschiedenen Demenzerkrankungen und Stadien

↑ Werte erhöht. ↓ Werte erniedrigt

Biomarker-Profile bei Alzheimer Demenz (AD), vaskulärer Demenz (VaD). Beginnender Alzheimer Demenz (AD-MCI), beginnender vaskulärer Demenz

Biomarker BM1 BM2 BM3 BM4 BM5 BM6

AD	↓	↓	↓	↓	↓	↑
VaD	↓	↓	↑	↓	↓	↑
AD-MCI	↓	↓	↓	↓	↑	↑
VaD-MCI	↓	↓	↑	↓	↓	↑

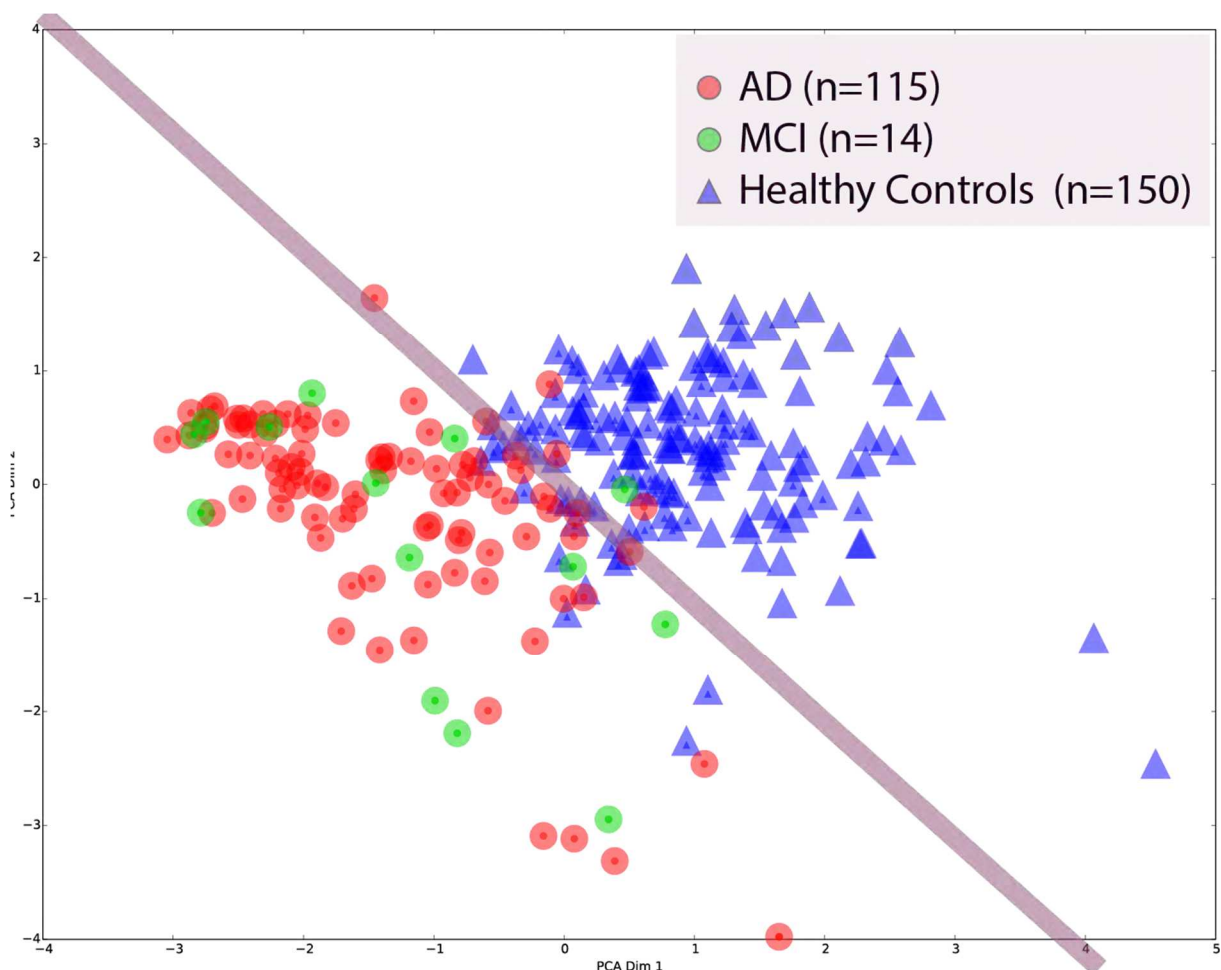


Abb. 1: Grafische Darstellung der Empfindlichkeit und der Zuverlässigkeit des Tests: Spezifität 89%; Sensivität 96% Unter der Diagonale pathologische Werte; darüber Normalwerte

Beeindruckende Ergebnisse und Scheitern früherer Ansätze

Die Ergebnisse sind eindrucksvoll. Allerdings sind sie ergänzungsbedürftig. Die Ergebnisse für die beginnende alzhaimersche Erkrankung und die vaskuläre Demenz zeigen eine robuste Tendenz an. Bis Ende Januar 2016 werden mit 37 Untersuchten ausreichend Proben ausgewertet sein, die statistisch signifikante Ergebnisse präsentieren. Die Ergebnisse für die vaskuläre Demenz waren zunächst Nebenbefunde. Es handelte sich um Proben von Patienten, bei denen die Diagnose einer alzhaimerschen Erkrankung gestellt war. Bei der milden kognitiven Störung – also der beginnenden Demenz – handelte es sich immerhin um ein Drittel der Patienten! Aufgrund des Serumstestes wurden die Diagnosen nach klinischer Nachuntersuchung revidiert.

Es stellt sich die Frage, warum es ausgerechnet ein kleines Unternehmen aus Hennigsdorf geschafft hat, diesen Forschungs- und Entwicklungsdurchbruch zu erzielen. Gewiss haben die Hennigsdorfer auch nur mit Wasser gekocht. Aber sie verfolgen einen breiteren wissenschaftlichen Ansatz als die herkömmliche Demenzforschung, die sich auf die Ablagerung so genannter Tau-Proteine und das Amyloid-Beta konzentriert, die erst in späteren Stadien der alzhaimerschen Erkrankung von Bedeutung sind. Sie haben – anders als die Hennigsdorfer – nicht berücksichtigt, dass sich im Blut von künftigen Alzheimer-Kranken bereits Jahre bis Jahrzehnte vor Ausbruch des Leidens zahlreiche Biomarker nachweisen lassen, die mit der späteren Demenzerkrankung zu tun haben (in der internationalen wissenschaftlichen Literatur werden 200 solche Proteine erwähnt). Außerdem haben sie meist nicht berücksichtigt, dass die Arbeit mit Biomarkern, die erst seit wenigen Jahren möglich ist, besondere Vorkehrungen bei der Blutabnahme und im Labor notwendig macht. Die kritische Analyse des Scheiterns solcher und ähnlicher Ansätze großer Pharmakonzerne zeigt, dass genau diese Mängel die wesentliche Ursache dafür sind.

Anhang: Das Unternehmen – Namen und Daten

Das Unternehmen: Predemtec GmbH

Sitz des Unternehmens: Hennigsdorf/Berlin

Unternehmenszweck: Entwicklung eines Serumstests zur Früh- und Risiko-Diagnostik und zur Differenzialdiagnose von Demenzerkrankungen

Gesellschafter

Dr. Annegret Feuerhelm-Heidl

Prof. Dr. Asmus Finzen

Dr. Patrick Scotton

High-Tech Gründerfonds, Bonn

Geschäftsführer

Dr. Annegret Feuerhelm-Heidl, CEO, CSO

Dr. Patrick Scotton, CEO

Kontakt

Tel. 0049 3302 559 171

E-Mail: feuerhelm@predemtecdx.com

E-Mail: scotton@predemtecdx.com

Internet: www.predemtecdx.com

Hauptamtliche Mitarbeiter

Dr. rer.nat. Annegret Feuerhelm-Heidl, Molekularbiologin

Dr. Patrick Scotton, Molekularbiologe

Christina Weinert, technische Assistentin

Externe Mitarbeiter

Dr. Sabine Küsters, Biologin, Krefeld, Entwicklung und Kommunikation

Dr. Michael Wallmeyer, Unternehmens- und Finanzberatung, Berlin

Prof. Dr. med. Asmus Finzen, medizinischer Berater, Berlin

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. med. Asmus Finzen, Berlin

Prof. Jeffrey L.Cummings, MD, Sc.D., Las Vegas

PD Dr. med. Oliver Peters, Charité Berlin

Prof. Dr. med. Dieter Kabelitz, Universität Kiel

Partner

Biologend, San Diego, USA, Assay-Entwicklung/Produktion

OakLabs, Hennigsdorf, Biostatistik und Software-Entwicklung

Projektgebundene Zusammenarbeit

PD Dr. Oliver Peters, Charité Berlin

Prof. Dr.med. Hans Förstl, PD Dr. T. Grimmer, Universität links der Isar, München

Prof. Dr. Michael Heneka, Neurologie Universität Bonn und DSZE (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen)

Investoren

High-Tech Gründerfonds, Bonn

Industrie-und Landesbank Brandenburg

Stand: 10. Februar 2016