

Abschlussbericht



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie
zur Erprobung der

Amyloid-Positronenemissionstomographie bei
Demenz unklarer Ätiologie

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

Abschlussbericht	1
A Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1 Rechtsgrundlage	1
A-2 Eckpunkte der Entscheidung	1
A-2.1 Hintergrund.....	1
A-2.2 Zu § 1 Zielsetzung	2
A-2.3 Zu § 2 Fragestellung.....	2
A-2.4 Zu § 3 Population	3
A-2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	4
A-2.6 Zu § 5 Endpunkte	4
A-2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	5
A-2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität im Rahmen der Erprobung.....	5
A-2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....	5
A-3 Stellungnahmeverfahren	7
A-4 Bürokratiekostenermittlung.....	7
A-5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 S. 4 VerfO	8
A-6 Verfahrensablauf.....	8
A-7 Fazit.....	8
A-8 Beschluss	9
A-9 Anhang.....	13
A-9.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger	13
A-9.1.1 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen.....	17
A-9.1.2 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen.....	14
A-9.1.3 Kostentragung der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobungsstudie	48
A-9.2 Expertengespräch	48
A-9.2.1 Schriftliche Beantwortung der Fragen zum Expertengespräch.....	49
A-9.2.2 Wortprotokoll des Expertengesprächs	66
A-9.3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	107

B	Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA	108
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....	108
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	108
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	108
B-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	109
	B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	109
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	112
	B-5.1 Beschlusssentwurf	112
	B-5.2 Tragende Gründe	122
B-6	Schriftliche Stellungnahmen	145
	B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen	145
	Vorbemerkung.....	145
	§ 1 Zielsetzung.....	146
	§ 2 Fragestellung.....	146
	§ 3 Population	153
	§ 4 Intervention und Vergleichsintervention	159
	§ 5 Endpunkte	163
	§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	167
	§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität	168
B-7	Mündliche Stellungnahmen.....	169
	B-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	169
	B-7.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	171
B-8	Würdigung der Stellungnahmen	171
B-9	Anhang: Stellungnahmen	172
	B-9.1 Schriftliche Stellungnahmen	172
	B-9.1.1 Schriftliche Stellungnahmen von Mitgliedern eines Konsortiums.....	172
	B-9.1.1.1 Schriftliche Stellungnahme der GE Healthcare GmbH.....	173
	B-9.1.1.2 Schriftliche Stellungnahme von Life Molecular Imaging.....	186
	B-9.1.1.3 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin	199

B-9.1.1.4 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie	212
B-9.1.1.5 Schriftliche Stellungnahme des Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie	225
B-9.1.2 Schriftliche Stellungnahme Strahlenschutzkommission	238
B-9.1.3 Schriftliche Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)	247
B-9.1.4 Schriftliche Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)....	255
B-9.1.5 Schriftliche Stellungnahme Hirnliga e.V.	265
B-9.2 Mündliche Stellungnahmen.....	278
B-9.2.1 Wortprotokoll der Anhörung.....	278

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlage

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung (Erp-RL) der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 19. Juli 2018 den Antrag auf Erprobung der Amyloid-Positronenemissionstomographie (Amyloid-PET) bei Demenz unklarer Ätiologie positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf.

Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 beschlossen, das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie einzuleiten. Zuvor hatte sich der G-BA versichert, dass zu diesem Zeitpunkt keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

Die Amyloid-PET ist in ihren Kernmerkmalen dadurch charakterisiert, dass 1. durch Applikation einer radioaktiv markierten Spürsubstanz (Tracer) Amyloid-Plaques im Gehirn nachgewiesen werden können und 2. durch eine Koinzidenz-Detektion der Annihilationsstrahlung der Positronen eine räumliche Zuordnung der Tracer-Substanz im Körper erfolgt. Bei den Tracern handelt es sich um die hierfür zugelassenen Arzneimittel Florbetapir, Florbetaben und Flutemetamol. Die PET kann als nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren unter Nutzung dieser mit 18Fluor radioaktiv markierten Amyloid-Tracern, Amyloid-Plaques, wie sie im Rahmen einer Alzheimererkrankung charakteristischerweise auftreten, in vivo direkt im Gehirn qualitativ und quantitativ in ihrer räumlichen Ausdehnung darstellen.

Im Antrag des Herstellers auf Erprobung ist der Einsatz der Amyloid-PET bei ätiologisch unklaren Fällen eines vorliegenden Demenzsyndroms zur Differenzialdiagnose bzw. ätiologischen Zuordnung vorgesehen. Der G-BA konnte das Potenzial der Methode in diesem Sinne feststellen. Dies bedeutet, dass das Vorliegen einer Demenz bereits klinisch gesichert wurde, aber im Hinblick auf die Therapie die Frage offenbleibt, ob eine Demenz vom Alzheimer-Typ vorliegt oder nicht.

Die potenzialbegründende Studie von Pontecorvo et al. 2017¹ stützt die Annahme, dass bei einer vorliegenden Demenz der Nachweis der bei einer Alzheimer-Pathogenese auftretenden Amyloid-Plaques bzw. deren Ausschluss durch die Amyloid-PET diagnostische und therapeutische Entscheidungen zur Folge hat, die einen patientenrelevanten Nutzen erwarten lassen. Dabei ist ein fehlender Amyloid-Nachweis in der Amyloid-PET zwar ein hinreichendes Kriterium für den Ausschluss einer Alzheimer-Erkrankung, dagegen ist der positive Nachweis von Amyloid-Plaques keinesfalls beweisend für eine Alzheimer-Erkrankung, da mit zunehmendem Alter auch kognitiv unauffällige Personen Amyloid-Plaques aufweisen. In der Studie von Pontecorvo et al. 2017 wurde zwar bei den mittels PET untersuchten Patientinnen und Patienten mit Demenz eine höhere Rate an diagnostischen und therapeutischen Managementänderungen vorgenommen als bei den nicht mit PET untersuchten Patientinnen und Patienten, jedoch blieb offen, ob die Betroffenen hiervon einen Vorteil im Sinne eines besseren Demenz-Verlaufs oder aber der Lebensqualität haben. Die Erprobungsstudie soll diese Frage klären.

Ein patientenrelevanter Vorteil könnte etwa dadurch zustande kommen, dass im Falle eines fehlenden Amyloid-Nachweises in der Amyloid-PET solche therapeutischen Optionen (nur für die Demenz vom Alzheimer Typ zugelassene antidementive Therapie) unterlassen werden, die spezifisch bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ eingesetzt werden, jedoch nicht bei Demenzen anderer Ätiologie.

A-2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung zu beantworten. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entspricht.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

A-2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung adressiert der G-BA die am 19. Juli 2018 im Rahmen der Potenzialbescheidung festgestellte Erkenntnislücke. In der potenzialbegründenden Studie von Pontecorvo et al. 2017 zeigte sich, dass es bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ursache auf der Grundlage der Information aus einer Amyloid-PET-Untersuchung zu

¹ Pontecorvo MJ, Siderowf A, Dubois B, Doraiswamy PM, Frisoni GB, Grundman M et al. Effectiveness of florbetapir PET imaging in changing patient management. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2017; 44(3-4): 129-143.

einer häufigeren Änderung des Patientenmanagements kam als ohne diese Information. Ein signifikanter Behandlungseffekt dieser Änderungen für die Patientinnen und Patienten konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Mit der nun vorgesehenen Erprobungsstudie soll untersucht werden, welchen Einfluss die Therapieentscheidung, die auf Basis des Amyloid-PET-Befundes getroffen wurde, auf den Verlauf der Erkrankung hat. Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

Mit dieser Vorgabe wird i.S. der Zielsetzung in § 1 die Basis für die Studienplanung gelegt.

A-2.4 Zu § 3 Population

Zu Absatz (1)

In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit der klinisch gesicherten Diagnose einer leichten bis mittelschweren Demenz, deren Ätiologie im Rahmen der fachärztlich neurologischen oder psychiatrischen, differenzialdiagnostischen Abklärung (umfasst mindestens Eigen- und Fremdanamnese, körperliche Untersuchung, kognitive Screeningtestung, Blutuntersuchung sowie strukturelle zerebrale Bildgebung) nicht geklärt werden konnte, sofern im Hinblick auf die Therapie die Frage relevant ist, ob ein Morbus Alzheimer vorliegt oder nicht. In der potenzialbegründenden Studie fielen hierunter Patientinnen und Patienten, bei denen die Diagnosesicherheit <85% für die Demenz-Ursache beträgt und eine Alzheimer-Erkrankung als möglich (≥15%) angesehen wird.

Der G-BA geht davon aus, dass eine fachärztlich neurologische oder psychiatrische Expertise für die Diagnose und differentialdiagnostische Abklärung einer Demenz erforderlich ist.

Die Einschränkung auf Personen mit leicht- bis mittelgradigem Demenzsyndrom ist darin begründet, dass eine nach dem Auftreten klinischer Symptome zeitnah gestellte gesicherte Diagnose durch darauffolgende gezielte Maßnahmen in dieser Patientengruppe den größten patientenrelevanten Nutzen verspricht. Die derzeit verfügbaren Medikamente können das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz nur verlangsamen, nicht jedoch umkehren. Ihre Zulassung basiert auf Effekten u.a. zur kognitiven Leistungsfähigkeit sowie alltagspraktischen Fähigkeiten (s. § 5) und ist für drei der vier Wirkstoffe auf Personen mit leichtgradiger bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz beschränkt. Daher stehen diese beiden Schweregrade im Fokus dieser Studie.

Zu Absatz (2)

Die fachärztlich neurologische oder psychiatrische Differentialdiagnostik muss in jedem Fall die genannten Untersuchungen umfassen, kann aber auch darüber hinausgehen.

Die entsprechenden möglichen Untersuchungen und Testinstrumente sind vielfältig, weshalb die spezifischen Untersuchungen und Testinstrumente, die vor Einschluss in die Studie angewandt worden sein müssen, durch die unabhängige wissenschaftliche Institution festzulegen sind. Weiterhin ist an dieser Stelle geregelt, dass Patientinnen und Patienten mit einer Indikation zur Durchführung einer Maßnahme der weiterführenden Diagnostik gemäß jeweils aktuellen S3-Leitlinie „Demenzen“ diese auch bekommen haben sollen. Die Studie soll der Beantwortung der Frage dienen, ob die Aufnahme der Amyloid-PET als zusätzliche Maßnahme der weiterführenden Diagnostik für diejenigen Patientinnen und Patienten einen Vorteil bringt, bei denen die bisher verfügbaren Optionen nicht zur differentialdiagnostischen ätiologischen Abklärung ausreichen.

So können beispielsweise bezogen auf die leitliniengemäße Liquordiagnostik Befundkonstellationen auftreten, die nicht eindeutig interpretierbar sind (grenzwertige Befunde, Veränderung nur einzelner, aber nicht aller Marker). Liquormarker müssen daher immer im Kontext aller Befunde interpretiert werden und sollen nicht die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit eigenständig begründen oder ausschließen. Allgemeingültige exakte Grenzwerte für die einzelnen Parameter existieren heute noch nicht. Die Einschlusskriterien erlauben die Teilnahme auch solcher Patientinnen und Patienten, die bereits eine Liquordiagnostik erhalten haben. Dies entspricht dem Vorgehen in der Studie Pontecorvo et

al. 2017, in der ein Anteil der Teilnehmenden von 17% bereits eine Liquordiagnostik erhalten hatte. Voraussetzung für den Einschluss solcher Patientinnen und Patienten wäre, dass im Rahmen der Liquordiagnostik die Frage nach der Ätiologie offen bleibt, deren Beantwortung mittels Durchführung einer Amyloid-PET möglich erscheint.

Zu Absatz (3)

Bei der Studienplanung können weitere Ein- oder Ausschlusskriterien festgelegt werden. Dabei ist besonderer Wert darauf zu legen, dass die Population der Studie vergleichbar der späteren Zielpopulation gewählt wird und die vor Einschluss in die Studie geforderten differentialdiagnostischen Maßnahmen zur ätiologischen Differenzierung in Art und Umfang den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Demenzen“ in der aktuell gültigen Fassung entsprechen.

A-2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz (1)

Mittels der für die Interventionsgruppe vorgesehenen Amyloid-PET erfolgt der positive oder negative Nachweis von Amyloid-Plaques im Gehirn.

Um eine einheitliche Befundung der Amyloid-PET sicherzustellen, sollen alle Befunde zentral erhoben werden. Die Befunde werden den jeweils therapierenden Fachärztinnen und Fachärzten mitgeteilt.

Die Amyloid-PET soll zusätzlich zur leitliniengerechten fachärztlichen neurologischen oder psychiatrischen Differenzialdiagnostik durchgeführt werden.

Zu Absatz (2) und (3)

In der Kontrollgruppe soll dagegen die leitliniengerechte Entscheidung über das weitere diagnostische und therapeutische Management ohne Durchführung einer Amyloid-PET erfolgen.

Als spezifische, für die Demenz vom Alzheimer-Typ zugelassene Therapie stehen Antidementiva zur Verfügung, die bis auf eine Ausnahme nicht für andere Demenzformen zugelassen sind. Der G-BA geht davon aus, dass therapeutische Konsequenzen, die auf einem Nachweis oder Ausschluss von Amyloid-Plaques durch eine Amyloid-PET beruhen, in erster Linie Entscheidungen für oder gegen eine antidementive Therapie betreffen. Bei Ausschluss einer Alzheimer-Demenz auf Grundlage eines negativen Amyloid-PET-Befundes kann die Einnahme von Antidementiva und die damit verbundenen möglichen unerwünschten Wirkungen vermieden werden.

A-2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz (1)

Die Diagnose einer Alzheimer-Demenz beinhaltet das Vorliegen einer irreversiblen progredienten alltagsrelevanten kognitiven Störung.

Als primärer Endpunkt wird deshalb der Einfluss der um das Amyloid-PET erweiterten Diagnostik auf die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens vorgegeben und in Ergänzung dazu als sekundärer Endpunkt die kognitive Leistungsfähigkeit. Für beides stehen mehrere validierte Erhebungsinstrumente zur Verfügung, die Auswahl trifft die unabhängige wissenschaftliche Institution.

Zu Absatz (2)

Da eine auf dem Befund der Amyloid-PET basierte Managemententscheidung sowohl den Verzicht auf eine antidementive Therapie als auch die Entscheidung für deren Einsatz bedeuten kann, sowie ggf. Änderungen weiterer Maßnahmen, sollen entsprechend sowohl die Wirkungen (kognitive Funktion, s.o.) als auch die unerwünschten Wirkungen erhoben werden.

Mit der Erfassung der Gesamtdauer ungeplanter stationärer Aufenthalte innerhalb eines Jahres wird den Vorschlägen des Herstellers entsprochen. Der G-BA hält es für sinnvoll, nicht

alle stationären Aufenthalte hierfür heranzuziehen, sondern nur die ungeplanten, da es denkbar ist, dass bei einem günstigen Demenzverlauf beispielsweise elektive Operationen eher durchgeführt werden als bei einem ungünstigen.

Es können weitere Endpunkte durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienprotokoll festgelegt werden. Diese Auswahl ist zu begründen.

Zu Absatz (3)

Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte obliegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution, die diese jeweils zu begründen hat. Grundsätzlich sind, wo immer möglich, validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen.

A-2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz (1)

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Systementscheidung bietet. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll.

Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

Zu Absatz (2)

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen.

Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, ist eine vollständige Verblindung zu gewährleisten, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden. Die Verblindung soll bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden.

Zu Absatz (3)

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention zu erhalten. Zu diesem Zweck erachtet der G-BA einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten als angemessen.

A-2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität im Rahmen der Erprobung

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

A-2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz (1)

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die unabhängige wissenschaftliche Institution. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die unabhängige wissenschaftliche Institution verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die wissenschaftliche Institution Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von den Erprobungs-Richtlinien abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das ClinicalTrials.gov; eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (https://www.who.int/ictrp/search/data_providers/en/.) Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss insbesondere bei Methodenbewertungen nach §§ 135 und 137c SGB V wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die unabhängige wissenschaftliche Institution dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitzuteilen sind.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den Gemeinsamen Bundesausschuss ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der unabhängigen wissenschaftlichen Institution durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Herstellern durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der Gemeinsame Bundesausschuss die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz (2)

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die unabhängige wissenschaftliche Institution fest, die nicht gelten, wenn die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen erfolgt:

Die unabhängige wissenschaftliche Institution hat über die vereinbarten Meilensteine dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Auftrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die wissenschaftliche Institution vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zu regeln.

Zu Absatz (3)

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorliegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

A-3 Stellungnahmeverfahren

Aufgrund der schriftlichen und mündlichen vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten 3 Varianten eines Beschlussentwurfs zur Erprobungs-Richtlinie hat sich der G-BA für die Übernahme des Studienkonzepts nach Variante 1 entschieden, daran Anpassungen vorgenommen und die Varianten 2 und 3 verworfen.

A-4 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

A-5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 S. 4 VerfO

Eine Studie mit etwa 1000-1300 Patientinnen und Patienten erscheint für die Beantwortung der Fragestellung angemessen. Eine konkrete Fallzahlkalkulation kann erst im Rahmen der genauen Studienplanung erfolgen.

Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).

Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand		
	gering	normal	hoch
klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €
mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €
groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €

Entsprechend der o. g. Fallzahlschätzung handelt es sich um eine große Studie. Der studienbezogene Mehraufwand wird als normal eingeschätzt. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,0-3,9 Millionen € berechnen.

A-6 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
16.08.2018	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
11.10.2018	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO)
15.10.2018		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
13.06.2019	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
08.08.2019	UA MB	Mündliche Anhörung
23.01.2020	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung
03.04.2020		Nichtbeanstandung i.R. d. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit
02.06.2020		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
03.06.2020		Inkrafttreten

A-7 Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie.

A-8 Beschluss

Veröffentlicht im BAnz am 2. Juni 2020, BAnz AT 02.06.2020 B6

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Richtlinie zur Erprobung:

Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

Vom 6. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 folgende Richtlinie zur Erprobung der Methode „Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie“ beschlossen.

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie

des Gemeinsamen Bundesausschusses

zur Erprobung der Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

(Erprobungs-Richtlinie Amyloid-PET)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Amyloid-Positronenemissionstomographie (Amyloid-PET) bei Demenz unklarer Ätiologie durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach § 135 Absatz 1 und § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob die aufgrund einer durchgeführten Amyloid-PET-Untersuchung vorgenommenen Diagnose- und Managementänderungen bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie zu Vorteilen führen, die auf einen patientenrelevanten Nutzen der Amyloid-PET schließen lassen.

²Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

§ 3 Population

(1) In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten, bei denen eine leichte bis mittelschwere Demenz diagnostiziert wurde, deren Ätiologie im Rahmen der unter Absatz 2 definierten differenzialdiagnostischen Abklärung nicht geklärt werden konnte, bei denen jedoch im Hinblick auf die Therapie das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz zu klären ist.

(2) ¹Die neurologische oder psychiatrische fachärztliche Differenzialdiagnostik umfasst mindestens die Eigen- und Fremdanamnese, körperliche Untersuchung, kognitive Screeningtestung, Blutuntersuchung sowie strukturelle cerebrale Bildgebung (<18 Monate vor

Einschluss in die Studie). ²Bei Patientinnen und Patienten mit Indikation zur weiterführenden Diagnostik gemäß der jeweils aktuellen S3-Leitlinie „Demenzen“ muss diese durchgeführt worden sein bevor sie in die Studie eingeschlossen werden und in den Baseline-Charakteristika erfasst werden. ³Entscheidend für den Einschluss in die Studie ist die Einstufung der Amyloid-PET als klinisch möglicherweise angemessenem nächsten Schritt in der ätiologischen Abklärung der Demenz-Diagnose im Hinblick auf einen Morbus Alzheimer.

(3) Art und Umfang der zum Einsatz kommenden spezifischen Untersuchungen und Testinstrumente, die die Patientinnen und Patienten vor Einschluss in die Studie durchlaufen haben müssen sowie weitere Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

(1) ¹Die Prüfintervention ist die Durchführung einer Amyloid-PET und das auf deren Befund aufbauende leitliniengerechte weitere diagnostische und therapeutische Management. ²Die Befundung der Amyloid-PET erfolgt zentral durch ein Diagnosekomitee, das aus mindestens zwei Fachärztinnen oder Fachärzten für Nuklearmedizin besteht.

(2) Die Vergleichsintervention ist das leitliniengerechte diagnostische und therapeutische Management ohne Durchführung einer Amyloid-PET.

(3) ¹Das diagnostische und therapeutische Patientenmanagement in der Interventions- und in der Vergleichsgruppe soll entsprechend der jeweils aktuellen S3-Leitlinie „Demenzen“ durchgeführt und dokumentiert werden. ²Bereits im Studienkonzept sind durch die unabhängige wissenschaftliche Institution entsprechende Therapiealgorithmen festzulegen.

§ 5 Endpunkte

(1) ¹Der primäre Endpunkt ist die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens. ²Hierfür sind validierte krankheitsspezifische Erhebungsinstrumente zu verwenden.

(2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- kognitive Leistungsfähigkeit
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Gesamtdauer ungeplanter stationärer Aufenthalte innerhalb eines Jahres
- Mortalität
- Änderung des diagnostischen und therapeutischen (insbesondere die Gabe oder das Absetzen von Medikation) Managements

²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

(3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

(2) Die Personen, die die Endpunkte erheben und die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.

(3) Der Beobachtungszeitraum soll 24 Monate umfassen.

§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und

wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

(1) Im Auftrag an die unabhängige wissenschaftliche Institution ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,

a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,

b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,

c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,

d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,

e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,

f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,

g) zur Auswertung der Studie,

h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,

i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und

j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.

(2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die unabhängige wissenschaftliche Institution in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die unabhängige wissenschaftliche Institution in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die wissenschaftliche Institution arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.

⁴Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ⁵Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der unabhängigen wissenschaftlichen Institution den Anforderungen nach

Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ⁶Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 6. Februar 2020
Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-9 Anhang

A-9.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 15. Oktober 2018
BAnz AT 15.10.2018 B1
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

1. über die Aufnahme von Beratungen über Richtlinien zur Erprobung sowie
 2. zur Ermittlung
 - a) der an der Beteiligung an einer Erprobung interessierten Medizinproduktehersteller und solcher Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der in Nummer 1 genannten Methoden ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zu Lasten der Krankenkassen haben und
 - b) der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller zu Beratungen des G-BA über Richtlinien zur Erprobung der in Nummer 1 genannten Methoden
- Aufforderung zur Meldung –

Vom 11. Oktober 2018

1. Aufnahme von Beratungen zu Erprobungs-Richtlinien

Im Rahmen der Bescheidungen von Anträgen auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) ist der G-BA zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen der nachfolgenden Methoden

- Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie (Kurzbezeichnung: Amyloid-PET bei Demenz),
- Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen (Kurzbezeichnung: PEMF bei Knochenheilungsstörungen),
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von interventionsbedürftigen Akustikusneurinomen in der Primärbehandlung, die den Hirnstamm nicht erreicht haben (Stadium maximal T3a gemäß Hannover-Klassifikation) (Kurzbezeichnung: Gamma-Knife bei Akustikusneurinomen),
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von operablen Hirnmetastasen (Kurzbezeichnung: Gamma-Knife bei Hirnmetastasen),
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von interventionsbedürftigen Rezidiven eines Hypophysenadenoms nach erfolgter Resektion (Kurzbezeichnung: Gamma-Knife bei Hypophysenadenom),
- Stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen von unvorbehandelten zerebralen arteriovenösen Malformationen mit einem Nidus-Durchmesser bis 30 mm, für die eine Behandlung mittels Embolisation beziehungsweise Mikrochirurgie nicht infrage kommt (Kurzbezeichnung: Gamma-Knife bei arteriovenösen Malformationen)

zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten. In seiner Sitzung am 16. August 2018 hat der G-BA beschlossen, die Beratungen über Richtlinien zur Erprobung dieser Methoden gemäß § 137e SGB V aufzunehmen. In diesen Richtlinien werden Studien konkretisiert, die die Bewertung des Nutzens dieser Methoden auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben sollen.

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 15. Oktober 2018
BAnz AT 15.10.2018 B1
Seite 2 von 4

Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens erste Einschätzungen zu den angekündigten Beratungsgegenständen abzugeben.

Die Einschätzungen zu den oben genannten Beratungsthemen sind anhand des jeweiligen Fragebogens innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum **26. November 2018**) in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

erprobung137e@g-ba.de

Die Fragebögen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf den Internetseiten des G-BA unter

- <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3462/> (Amyloid-PET bei Demenz)
- <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3463/> (PEMF bei Knochenheilungsstörungen)
- <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3464/> (Gamma-Knife bei Akustikusneurinomen)
- <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3465/> (Gamma-Knife bei Hirnmetastasen)
- <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3466/> (Gamma-Knife bei Hypophysenadenomen)
- <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3467/> (Gamma-Knife bei arteriovenösen Malformationen)

2. Ermittlung weiterer an der Beteiligung an einer Erprobung Interessierter sowie stellungnahmeberechtigter Medizinproduktehersteller

- Aufforderung zur Meldung -

- a) Ermittlung der an der Beteiligung an einer Erprobung interessierten Medizinproduktehersteller und solcher Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zu Lasten der Krankenkassen haben

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die gemäß 2. Kapitel § 17 Absatz 6 der Verfahrensordnung (VerfO) in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zu Lasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenannter Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung der Erprobung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt. Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

Zu den einzelnen Begrifflichkeiten und dem Verfahren zur Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wird auf die VerfO verwiesen (abrufbar unter www.g-ba.de).

Nachdem der G-BA die Beratungen über die Richtlinien zur Erprobung der in Nummer 1 genannten Methoden aufgenommen hat, fordert er nun die betroffenen Medizinproduktehersteller und Anbieter dieser Methoden auf, sich bei Interesse an der in der VerfO konkretisierten Form der Beteiligung an einer Erprobung beim G-BA zu melden und eine Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme des Studienoverheads im vorgenannten Umfang dem Grunde nach abzugeben (siehe Anlage: Muster „Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach“); vgl. dazu Anlage IV zum 2. Kapitel VerfO: Kostenordnung für § 137e Absatz 6 SGB V (KostO).

Bitte übermitteln Sie zugleich Ausführungen oder aussagekräftige Unterlagen zur Bezeichnung und Beschreibung des Produkts, zur Einbindung des Produkts in die Behandlungsmethode und zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde. Dies gilt für Unternehmen, die keine Medizinproduktehersteller sind, entsprechend hinsichtlich der von ihnen angebotenen Leistung. Bitte fügen Sie außerdem die medizinprodukterechtliche Konformitätsbewertung bzw. das -zertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie die technische Gebrauchsanweisung bei.

Der Tatsache, dass vor Erstellung der Erprobungs-Richtlinie allenfalls grob abschätzbar ist, wie hoch die Studienkosten sein werden und welcher Anteil von den Beteiligten zu tragen ist, wird mit dem offenen Charakter dieser Bereitschaftserklärung Rechnung getragen. Auf den in der Nummer 1 dieser Bekanntmachung erwähnten Fragebögen, mit denen Sie Ihre Einschätzungen zu den Eckpunkten der Erprobungs-Richtlinien abgeben können, haben Sie auch die Möglichkeit, sich zu den zu erwartenden Overheadkosten zu äußern.

Mit der Bereitschaftserklärung nach § 4 KostO bekundet das Unternehmen zunächst, über die Obligation einer Kostenübernahme und deren Festlegungsverfahren informiert zu sein sowie seine grundsätzliche Bereitschaft,



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 15. Oktober 2018
BAnz AT 15.10.2018 B1
Seite 3 von 4

die Kosten der Erprobung im Sinne des § 137e Absatz 5 SGB V bei Vorliegen der Voraussetzungen in angemessenem Umfang zu übernehmen. Sie ist deshalb rechtlich als Absichtserklärung (Letter of Intent) anzusehen, Sie soll damit zugleich zum Ausdruck bringen, dass die mit ihr erklärte Absicht zur Tragung der oben genannten Studienkosten in dem Wissen um die Verfahrensregelungen zur Beteiligung und insbesondere zur Bestimmung des angemessenen Umfangs der Kostentragung abgegeben wird.

Die verbindliche Kostenübernahmeerklärung nach § 6 KostO wird von den beteiligten Unternehmen deshalb erst nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens, aber vor dem Beschluss der Erprobungs-Richtlinie gefordert. Mit jener Kostenübernahmeerklärung verpflichtet sich das Unternehmen vorvertraglich zum Abschluss einer Finanzierungsvereinbarung.

Bitte übersenden Sie die ausgefüllte und unterschriebene „Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach“ bis zum **26. November 2018** an folgende Adresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

b) Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller

Der G-BA hat vor Entscheidungen über die Richtlinien nach den §§ 135, 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht, unter anderem den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die technische Anwendung einer Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung (technische Anwendung) die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Hiermit sind solche Hersteller aufgefordert sich beim G-BA zu melden, die der Auffassung sind, dass Sie von Entscheidungen des G-BA zu einer oder mehreren der in Nummer 1 genannten Methoden im oben genannten Sinne betroffen sind. Der G-BA prüft dann auf der Grundlage der von Ihnen eingereichten Unterlagen, ob die gesetzlichen Voraussetzungen der Stellungnahmeberechtigung vorliegen.

Hierzu sind aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache zur

- Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medienproduktrechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen.

Die Unterlagen sind bis zum **26. November 2018** der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – zu übermitteln. Bitte teilen Sie uns Ihre Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Sofern der G-BA in der Folge feststellen wird, dass Sie von geplanten Entscheidungen des G-BA zur obengenannten Methode betroffen sind, wird Ihnen zu gegebenem Zeitpunkt Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben.

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

Nachmeldungen zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung des Stellungnahme-rechts nicht möglich ist.

Berlin, den 11. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende
Leigemann



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 15. Oktober 2018
BAnz AT 15.10.2018 B1
Seite 4 von 4

Anlage

Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach
für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung der

Unternehmen
Name
Anschrift
Produkt
Kontaktperson
Name, Vorname
Anschrift
E-Mail
Telefon- und Telefaxnummer

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen in Kenntnis der Regelungen des 2. Kapitels VerfO gemäß § 137e Absatz 6 SGB V in Verbindung mit 2. Kapitel § 27 Absatz 2 Satz 1 VerfO dem Grunde nach bereit, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung für die Erprobung der vorgenannten Methode in angemessener Höhe zu übernehmen.

Ort, Datum	Name in Druckbuchstaben	Unterschrift
------------	-------------------------	--------------

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen damit einverstanden, dass allen anderen Unternehmen, die eine zulässige Erklärung zur Übernahme der Kosten dem Grunde nach für die Erprobung der vorgenannten Methode abgegeben haben, seine vorliegende Erklärung übermittelt werden darf (freiwillige Angabe).

Ort, Datum	Name in Druckbuchstaben	Unterschrift
------------	-------------------------	--------------

A-9.1.1 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie

Am 16. August 2018 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der Methode "Amyloid-Positronenemissionstomographie (Amyloid-PET) bei Demenz unklarer Ätiologie" aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmen zu berücksichtigen und das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

Hiermit erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zu den Eckpunkten der Richtlinie zur Erprobung der oben genannten Methode.

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am TT. Monat JJJJ.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob die zusätzlich zur Standarddiagnostik durchgeführte Amyloid-PET bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie mit patientenrelevanten Vorteilen verbunden ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie, bei denen in Folge der durchgeführten Standarddiagnostik der Verdacht auf Alzheimer-Demenz besteht und daher die Gabe von für eine Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva als indiziert angesehen wird.</p>	<p>Sollte, wie vorgeschlagen, die Population auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden, bei denen in Folge der durchgeführten Standarddiagnostik die Gabe von für eine Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva indiziert wird? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p> <p>Sollte darüber hinaus die Studienpopulation präzisiert werden? Sollten z. B. nur bestimmte Schweregrade der Demenz berücksichtigt werden?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben</p>
	<p>Welche Untersuchungen sollten durchgeführt werden, bevor die Indikation einer Therapie mit für Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva gestellt wird?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben</p>
	<p>Die vom G-BA vorgeschlagene Studienpopulation hat nach Standarddiagnostik eine Demenz unklarer Ätiologie. Welchen prozentualen Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem positiven Nachweis von Amyloid-Plaques in der PET nehmen Sie in dieser Studienpopulation an?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Zur Standarddiagnostik gehören eine fachärztliche neurologische Untersuchung und Anamneseerhebung, eine neuropsychologische Testung, eine strukturelle Bildgebung, eine labormedizinische Untersuchung sowie Doppler-/Duplexsonografie und EEG.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Standarddiagnostik überein? Wenn nein, welche Verfahren zur Diagnostik einer Demenz unklarer Ätiologie halten Sie für angemessen?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
<p>Es sind weiterhin nur Patientinnen und Patienten ohne</p> <ul style="list-style-type: none"> • fehlende Bereitschaft zum Beginn einer medikamentösen Therapie, mit für die Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva, • schwere Erkrankung, bei der eine Lebenserwartung unter 2 Jahren zu erwarten ist und/oder deren Verlauf oder Behandlung die Studierhebungen beeinflussen könnte, • geplante Liquorpunktion einzuschließen. 	Mit Blick auf die Liquorpunktion stellen sich folgende Fragen: Ist die Liquorpunktion bei der ätiologischen Abklärung einer unklaren Demenz Teil der Standarddiagnostik?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
	Bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie wird eine Liquorpunktion geplant?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
	Bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie wird eine Liquorpunktion durchgeführt?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
	Was führt dazu, dass eine Liquorpunktion geplant, aber nicht durchgeführt wird?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
	Sollten nur Patienten, bei denen eine Liquorpunktion zur Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern noch nicht stattgefunden hat bzw. nicht geplant ist, in die Studie eingeschlossen werden?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	Erhalten bereits so viele Patientinnen und Patienten eine Liquorpunktion, sodass der Ausschluss dieser Patientengruppe eine zu kleine Studienpopulation für die Erprobungsstudie bedeuten würde?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Intervention und Vergleichsintervention		
<p>Die Intervention ist die Amyloid-PET-basierte Entscheidung für oder gegen die Gabe von Antidementiva, die für die Alzheimer-Demenz zugelassen sind.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein?</p> <p>Wenn nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p> <p><i>Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch die Abbildung, in denen diese Intervention in zwei möglichen Varianten (I und II) abgebildet ist (siehe letzte Seite des Fragebogens).</i></p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
	<p>Gibt es neben den für die Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva weitere Alzheimer-spezifische Behandlungen, die bei anderen Demenzformen nicht angewendet werden?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Die Vergleichsintervention ist die auf der alleinigen Standarddiagnostik basierte Entscheidung für die Gabe von Antidementiva, die für die Alzheimer-Demenz zugelassen sind.</p>	<p>Ist die Beschreibung der Vergleichsintervention aus Ihrer Sicht zielführend?</p> <p><i>Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch die Abbildung, in denen diese Vergleichsintervention in zwei möglichen Varianten (I und II) abgebildet ist (siehe letzte Seite des Fragebogens).</i></p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
Primäre Endpunkte		
<p>Variante A</p> <p>Der <u>primäre</u> Endpunkt ist die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (zur Testung auf Überlegenheit).</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein?</p> <p>Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p><i>Variante A</i></p> <p>Der <u>koprimäre</u> Endpunkt ist die kognitive Leistungsfähigkeit (z. B. Clinical Dementia Rating (CDR-Score), ADAScog, MMSE) (zur Testung auf Nichtunterlegenheit).</p> <p><i>Dieser Endpunkt wird erhoben um nachzuweisen, dass die erwarteten Änderungen der Behandlung (das Weglassen von Cholinesterase-Hemmern) zumindest keinen relevanten Schaden nach sich ziehen. Daher wird die kognitive Leistungsfähigkeit als koprimärer Endpunkt festgelegt und soll auf Nichtunterlegenheit getestet werden.</i></p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum koprimären Endpunkt überein?</p> <p>Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener koprimärer Endpunkt für die Erprobungsstudie?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
	<p>Stellen die genannten Instrumente aus Ihrer Sicht validierte Instrumente zur Erhebung dieses Endpunktes dar?</p> <p>Wenn nein: sind aus Ihrer Sicht andere validierte Instrumente zur Erhebung dieses Endpunktes sinnvoller?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p><i>Variante B</i></p> <p><u>Primärer</u> Endpunkt ist die Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens oder alternativ die kognitive Leistungsfähigkeit (jeweils zur Testung auf Überlegenheit)</p>	<p>Die genannten Endpunkte waren im Rahmen der Zulassung und der Nutzenbewertung beim G-BA zu medikamentösen Alzheimer-Therapien maßgeblich für die Bewertung. Welchen dieser beiden Endpunkte erachten Sie für die gegenständliche Studie als zielführender?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
	<p>Welche Erhebungsinstrumente halten Sie für diese Endpunkte als geeignet?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Fragebogen

Sekundäre Endpunkte		
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit stationärer Aufenthalte innerhalb eines Jahres • Krankenhausaufenthaltsdauer • gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL-AD für alle Demenzen) • Aktivitäten des täglichen Lebens (nur Variante A) • Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (Bayer-ADL) • Notwendigkeit einer vollstationären oder institutionalisierten ambulanten Pflege (Institutionalisierung) • Mortalität • nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Diagnoseänderung • Änderung der Therapie (change of management) • Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einem möglichen Zusammenhang mit der antideMENTiven Therapie 	<p>Sind die Überlegungen des G-BA zu den sekundären Endpunkten angemessen?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
	<p>Stellen die genannten Erhebungsinstrumente validierte Instrumente für den jeweiligen Endpunkt dar oder gibt es nach Ihrer Kenntnis weitere bzw. andere validierte Instrumente zur Erhebung dieser Endpunkte?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
	<p>Gibt es weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte, die Ihrer Ansicht nach ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden sollten und für die validierte Erhebungsinstrumente vorliegen?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden und warum?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit dieser Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände haben sie gegen diese Vorgabe?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
	<p>In welchem Setting soll die Studie durchgeführt werden?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p>Eine Verblindung soll – soweit möglich – erfolgen.</p>	<p>Inwiefern erscheint eine Verblindung der Endpunkte auf der Ebene der Personen, die die Endpunkte erheben und auf Ebene der Personen, die die Endpunkte bewerten möglich und sinnvoll?</p> <p><i>Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch die Abbildung, in denen die Vergleichsintervention in zwei möglichen Varianten (I und II) abgebildet ist (siehe letzte Seite des Fragebogens).</i></p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
	<p>Halten Sie es für ethisch vertretbar, in der Vergleichsgruppe eine PET durchzuführen und die Ergebnisse bis zum Studienende zurückzuhalten? (Vgl. Variante I in der Abbildung, siehe letzte Seite des Fragebogens)</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Der Beobachtungszeitraum soll 18 Monate umfassen.</p> <p><i>Dieser Zeitraum erscheint im Abgleich mit Antidementiva-Studien ausreichend, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.</i></p>	<p>Stimmen Sie mit dieser Überlegung des G-BA überein?</p> <p>Falls nein, welche Einwände haben sie gegen diese Vorgabe?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
	<p><i>Ergänzende Fragen:</i></p>	
	<p>Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Mit wievielen Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose Demenz ist Ihrer Einschätzung nach pro Jahr zu rechnen, bei denen nach der Standarddiagnostik eine unklare Ätiologie besteht?</p> <p>Wie hoch ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Ihrer Einschätzung in die Studie eingeschlossen werden könnten?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
	<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
	<p>Wie hoch schätzen Sie den möglichen Drop-out von Patientinnen und Patienten aus der Studie ein?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. Die Registrierung der Studie muss in einem einschlägigen Register klinischer Studien erfolgen. Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind nach Abschluss der Studie umfassend öffentlich zugänglich zu machen. Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobungsstudie spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichtes durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.

Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerFO vertraglich festgelegt werden.

	Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte		
	Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben
	Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben

Fragebogen



Studienkosten und Kostenbeteiligung

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

Fragebogen



Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie	Wie lautet Ihre Einschätzung?																			
<p>Eine Studie mit etwa 1000 Patientinnen und Patienten erscheint für die Beantwortung der beiden Fragestellungen angemessen. Eine konkrete Fallzahlkalkulation kann erst im Rahmen der genauen Studienplanung erfolgen.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>																			
<p>Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).</p> <table border="1" data-bbox="315 762 1198 981"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studiengröße (n)</th> <th colspan="3">studienbezogener Mehraufwand</th> </tr> <tr> <th>gering</th> <th>normal</th> <th>hoch</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>klein (< 100)</td> <td>8.000 €</td> <td>10.000 €</td> <td>12.000 €</td> </tr> <tr> <td>mittel (100 bis < 500)</td> <td>4.000 €</td> <td>5.500 €</td> <td>7.000 €</td> </tr> <tr> <td>groß (≥ 500)</td> <td>2.000 €</td> <td>3.000 €</td> <td>4.000 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Entsprechend der o. g. Fallzahlschätzung handelt es sich um eine große Studie. Der studienbezogene Mehraufwand wird als normal eingeschätzt. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,0 Millionen € berechnen.</p> <p>Die Gesamtstudiendauer wird auf etwa drei bis vier Jahre geschätzt.</p>	Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand			gering	normal	hoch	klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €	mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €	groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
Studiengröße (n)		studienbezogener Mehraufwand																		
	gering	normal	hoch																	
klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €																	
mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €																	
groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €																	
<p>Die Gesamtstudiendauer wird auf etwa drei bis vier Jahre geschätzt.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>																			

Fragebogen

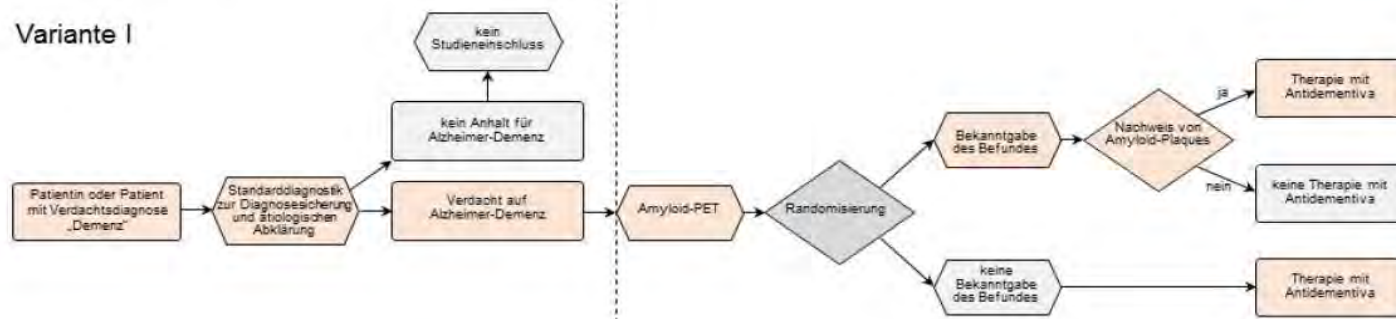
Anhang

Erste Überlegungen des G-BA zu möglichen Varianten eines Studiendesigns und zum Patientenfluss:

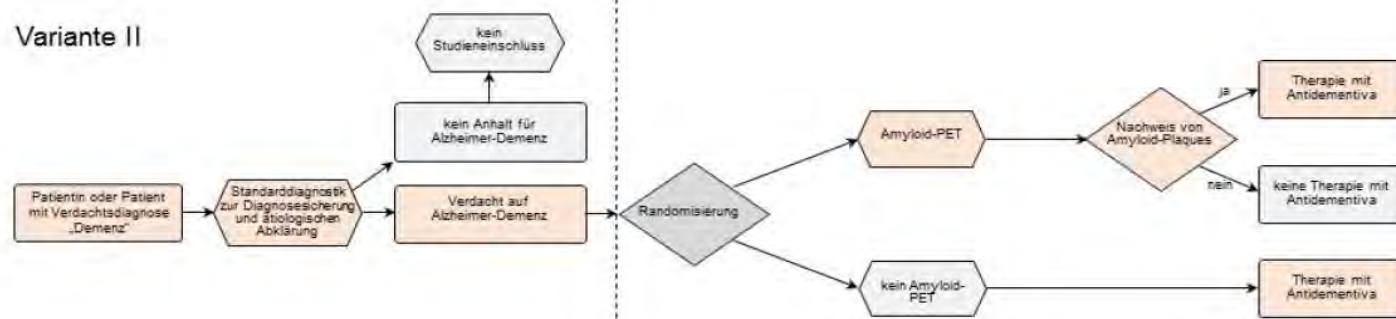
Auswahl Patienten

Studie

Variante I



Variante II



A-9.1.2 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen

Stand: 19.03.2019	
Richtlinie zur Erprobung gem. § 137e Abs. 1 SGB V: Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie	
Organisationen, die eine erste Einschätzung abgegeben haben.....	4
Population.....	5
POPULATION – PLATZHALTER FÜR ERSTAUFSCHLAG RICHTLINIENTEXT MIT BEGRÜNDUNG	5
POPULATION – UNTERSUCHUNGEN VOR INDIKATIONSSTELLUNG.....	7
POPULATION – PROZENTUALER ANTEIL POSITIVER NACHWEIS VON AMYLOID-PLAQUES	8
POPULATION – STANDARDDIAGNOSTIK.....	9
POPULATION – AUSSCHLUSSKRITERIEN, LIQUORPUNKTION ALS TEIL DER STANDARDDIAGNOSTIK?	9
POPULATION – ANTEIL GEPLANTE LIQUORPUNKTION	10
POPULATION – ANTEIL DURCHFÜHRTE LIQUORPUNKTION	10
POPULATION – GEPLANTE, ABER NICHT DURCHFÜHRTE LIQUORPUNKTION	10
POPULATION – LIQUORPUNKTION NICHT GEPLANT	11
POPULATION – LIQUORPUNKTION, AUSWIRKUNGEN AUF STUDIENPOPULATION.....	11
Intervention und Vergleichsintervention	12
INTERVENTION UND VERGLEICHSINTERVENTION – PLATZHALTER FÜR ERSTAUFSCHLAG RICHTLINIENTEXT MIT BEGRÜNDUNG.....	12
INTERVENTION – ANTIDEMENTIVA	12
INTERVENTION – WEITERE ALZHEIMER-SPEZIFISCHE BEHANDLUNGEN	13
VERGLEICHSINTERVENTION	13
Primäre Endpunkte	15
PRIMÄRE ENDPUNKTE – PLATZHALTER FÜR ERSTAUFSCHLAG RICHTLINIENTEXT MIT BEGRÜNDUNG.....	15
PRIMÄRE ENDPUNKTE – VARIANTE A, PRIMÄRER ENDPUNKT	15
PRIMÄRE ENDPUNKTE – VARIANTE A, KOPRIMÄRER ENDPUNKT	16
PRIMÄRE ENDPUNKTE – VARIANTE A, INSTRUMENTE ZUR ERHEBUNG DES ENDPUNKTES	16
PRIMÄRE ENDPUNKTE – VARIANTE B, PRIMÄRER ENDPUNKT	17
PRIMÄRE ENDPUNKTE – VARIANTE B, INSTRUMENTE ZUR ERHEBUNG DES ENDPUNKTES	17
Sekundäre Endpunkte	18
SEKUNDÄRE ENDPUNKTE – PLATZHALTER FÜR ERSTAUFSCHLAG RICHTLINIENTEXT MIT BEGRÜNDUNG	18
SEKUNDÄRE ENDPUNKTE.....	18
	1

Stand: 19.03.2019

SEKUNDÄRE ENDPUNKTE - INSTRUMENTE ZUR ERHEBUNG DIESER ENDPUNKTE.....	18
SEKUNDÄRE ENDPUNKTE – WEITERE/ANDERE SEKUNDÄRE ENDPUNKTE?.....	19
Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	20
STUDIENTYP UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM - PLATZHALTER FÜR ERSTAUFSCHLAG RICHTLINIENTEXT MIT BEGRÜNDUNG	20
STUDIENTYP UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM - RCT	20
STUDIENTYP UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM – MULTIZENTRISCHE DURCHFÜHRUNG	20
STUDIENTYP UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM – SETTING	20
STUDIENTYP UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM – VERBLINDUNG	20
STUDIENTYP UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM – PET-ERGEBNIS ZURÜCKHALTEN?.....	21
STUDIENTYP UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM – BEOBACHTUNGSZEITRAUM 18 MONATE?.....	22
STUDIENTYP UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM – MASSNAHMEN ZÜGIGE REKRUTIERUNG	22
STUDIENTYP UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM – SCHÄTZUNG PATIENTINNEN UND PATIENTEN.....	23
STUDIENTYP UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM – WIE VIELE STUDIENZENTREN?.....	23
STUDIENTYP UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM – MÖGLICHE DROP-OUT-RATEN	24
Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität.....	24
SÄCHLICHE, PERSONELLE UND SONSTIGE ANFORDERUNGEN AN DIE QUALITÄT - PLATZHALTER FÜR ERSTAUFSCHLAG RICHTLINIENTEXT MIT BEGRÜNDUNG.....	24
SÄCHLICHE, PERSONELLE UND SONSTIGE ANFORDERUNGEN AN DIE QUALITÄT - ANFORDERUNGEN	24
Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte.....	25
VERSORGUNGSREALITÄT / ERGÄNZENDE ASPEKTE - PLATZHALTER FÜR ERSTAUFSCHLAG RICHTLINIENTEXT MIT BEGRÜNDUNG	25
VERSORGUNGSREALITÄT / ERGÄNZENDE ASPEKTE.....	25
VERSORGUNGSREALITÄT / ERGÄNZENDE ASPEKTE – ZUSÄTZLICHE ASPEKTE.....	25
Studienkosten und Kostenbeteiligung: Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie	25
STUDIENKOSTEN UND KOSTENBETEILIGUNG - FALLZAHLKALKULATION	26
STUDIENKOSTEN UND KOSTENBETEILIGUNG – KOSTEN PRO TEILNEHMER.....	26
STUDIENKOSTEN UND KOSTENBETEILIGUNG: GESAMTSTUDIENDAUER.....	27
Anhang.....	29
1. ERSTE ÜBERLEGUNGEN DES G-BA ZU MÖGLICHEN VARIANTEN EINES STUDIENDESIGNS UND ZUM PATIENTENFLUSS.....	29
2. KOORDINATIONSGRUPPE: VARIANTE III (ERWEITERUNG DER VARIANTE II DES G-BA VORSCHLAGS ZUM STUDIENDESIGN)	30

Stand: 19.03.2019

Literaturlisten	31
LITERATURLISTE DER AMYLOID-PET KOORDINATIONSGRUPPE	31
LITERATURLISTE DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE	34

Stand: 19.03.2019

	Organisationen, die eine erste Einschätzung abgegeben haben¹		Literaturliste beigefügt
1.	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)	schließen sich der Einschätzung der Koordinationsgruppe an	nein
2.	Diagnostisch Therapeutisches Zentrum am Frankfurter Tor (DTZ)	gehören zur Koordinationsgruppe	ja (Liste Koordinationsgruppe)
3.	PET e. V.	gehören zur Koordinationsgruppe	ja (Liste Koordinationsgruppe)
4.	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE e.V.)	gehören zur Koordinationsgruppe	ja (Liste Koordinationsgruppe)
5.	Philips GmbH	schließen sich der Einschätzung der Koordinationsgruppe an	ja (Liste Koordinationsgruppe)
6.	Deutsche Röntgengesellschaft e.V.	schließen sich der Einschätzung der Koordinationsgruppe an	ja (Liste Koordinationsgruppe)
7.	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.	gehören zur Koordinationsgruppe	ja (Liste Koordinationsgruppe)
8.	GE Healthcare Gruppe	gehören zur Koordinationsgruppe	ja (Liste Koordinationsgruppe)
9.	Life Molecular Imaging GmbH	gehören zur Koordinationsgruppe	ja (Liste Koordinationsgruppe)
10.	Institut für Medizinische Biometrie und Statistik	gehören zur Koordinationsgruppe	ja (Liste Koordinationsgruppe)
11.	Siemens Healthcare GmbH	schließen sich der Einschätzung der Koordinationsgruppe an	ja (Liste Koordinationsgruppe)
12.	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	schließen sich der Einschätzung der Koordinationsgruppe an	ja (Liste Koordinationsgruppe)
13.	Hirnliga e.V.		nein
14.	Deutsche Gesellschaft für Neurologie		ja

¹ Die unter Nr. 1 bis 12 aufgelisteten Institutionen gehören zur Amyloid-PET Koordinationsgruppe oder schließen sich der Einschätzung an und haben daher die gleiche Einschätzung und die gleiche Literaturliste beigefügt. Die Betitelung „Koordinationsgruppe“ erfolgte durch die Einschätzenden

Stand: 19.03.2019

Population		
Population - Platzhalter für Erstaufschlag Richtlinientext mit Begründung		
	Richtlinientext	Begründung
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie, bei denen in Folge der durchgeführten Standarddiagnostik der Verdacht auf Alzheimer-Demenz besteht und daher die Gabe von für eine Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva als indiziert angesehen wird.</p> <p>Sollte, wie vorgeschlagen, die Population auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden, bei denen in Folge der durchgeführten Standarddiagnostik die Gabe von für eine Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva indiziert wird? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden? Sollte darüber hinaus die Studienpopulation präzisiert werden? Sollten z. B. nur bestimmte Schweregrade der Demenz berücksichtigt werden?</p>		
	Einschätzung	
1. – Koordinationsgruppe	<p>Der Einschätzung des G-BA bezüglich der vorgeschlagenen Einschränkung der Studienpopulation stimmen wir nicht zu. Die leitliniengerechte Verordnung von Antidementiva nach Standarddiagnostik ist nur für Patienten mit einer gesicherten Diagnose einer Alzheimer Demenz indiziert. Bei Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie ist dies nicht der Fall.</p> <p>Insgesamt erhalten von allen Patienten mit einer auf der Standarddiagnostik basierenden Demenzdiagnose an einem Demenz-Kompetenzzentrum etwa 65% die Diagnose einer Alzheimer Krankheit, 5% der Patienten die Diagnose einer unklaren Demenz und 30% die Diagnose einer Nicht-Alzheimer Demenz (Fantoni et al. 2018).</p> <p>Zu beachten ist hierbei, dass die Diagnose einer unklaren Demenz von einer unsicheren Diagnose zu unterscheiden ist. So wird z.B. die Diagnose einer Demenz spezifischer Ätiologie (z.B. Alzheimer Demenz) nach Durchführung der Standarddiagnostik selbst bei Patienten in der spezialärztlichen Versorgung (Nervenärzte, Psychiater, Neurologen, Memory-Kliniken, siehe Kester et al. 2010, Elias et al 2014) durch den behandelnden Arzt in 30 bis 40% der Fälle als unsicher eingestuft.</p> <p>Während bei der Diagnose einer Alzheimer Demenz mit hoher diagnostischer Sicherheit ohne medizinische Kontraindikationen immer eine Antidementivabehandlung nach Leitlinien indiziert ist, wird eine solche bei der Diagnose einer Alzheimer Demenz mit geringer Diagnosesicherheit nicht immer, sondern nur in Einzelfallentscheidungen erfolgen. Die vom G-BA vorgeschlagene Population von Menschen mit unklarer Demenzätiologie bei denen nach Standarddiagnostik der Verdacht auf Alzheimer-Demenz besteht und daher die Gabe von für eine Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva als indiziert angesehen wird, gibt es so nur in Ausnahmefällen, die eindeutige Indikation für eine Antidementivagabe setzt eine sichere Alzheimer Demenzdiagnose voraus.</p> <p>Wir schlagen daher vor, die zu untersuchenden Populationen wie folgt zu definieren:</p> <p>1. Patientinnen und Patienten mit einer sicheren Diagnose einer Alzheimer Demenz. Bei diesen ist eine Antidementivagabe (nach Ausschluß von Kontraindikationen) immer indiziert. Dies entspricht der vom G-BA vorgeschlagenen Population von Patienten mit hinreichendem Verdacht auf Alzheimer Demenz für eine Therapieindikation.</p>	

Stand: 19.03.2019

Population	
	<p>2. Fälle mit unklarer Demenz. Diese Fälle würden in der Standarddiagnostik ohne Amyloid-PET Antidementia nur auf Basis von Einzelfallentscheidungen erhalten.</p> <p>3. Demenzfälle ohne sicheren Hinweis auf AD. Hier sind auch unsichere AD-Fälle eingeschlossen, bei denen eine eindeutige Indikation für Antidementiva nicht gegeben ist, die also in der Standarddiagnostik ohne Amyloid-PET Antidementia nur auf Basis von Einzelfallentscheidungen erhalten würden.</p> <p>Die Sicherheit der Diagnostik wird jeweils durch den behandelnden Arzt nach Durchführung der Standarddiagnostik eingeschätzt.</p> <p>Begründung für den Einschluß von Gruppe 1):</p> <p>Um dem berechtigten Anliegen des G-BA, die Population der Patienten mit regelhafter Indikation für eine antidepressive Pharmakotherapie in die Erprobungsstudie zu integrieren, müssen daher Personen mit einer sicheren AD-Demenzdiagnose nach Durchführung der Standarddiagnostik eingeschlossen werden. Auch für diese vom G-BA vorgeschlagene Gruppe der Personen mit einer gesicherten Alzheimer-Demenz und darauf beruhender Indikation zur Antidementivagabe zeigen prospektive Studien (s. Metaanalysen Fantoni et al. 2018 und Shea et al. 2018), dass 23-27% der Patienten dieser Gruppe einen negativen Amyloid-PET Befund aufweisen, was in der Folge zu einer Änderung der Diagnose und der Antidementiva Verordnung führte.</p> <p>Begründung für den Einschluß der Gruppen 2) und 3):</p> <p>Hier sollen Patienten eingeschlossen werden, bei denen nach der Durchführung der Standarddiagnostik die Diagnose einer unklaren Demenz oder einer Alzheimer Diagnose mit geringer diagnostischen Sicherheit gestellt wird. Hier ergibt sich nur im Einzelfall eine Indikation für die Gabe eines Antidementivums. Der Einschluss dieser Gruppe wird damit begründet, dass bei Patienten mit einer unsicheren Diagnose einer Alzheimer Demenz oder unklaren Diagnose ca. 40% der Patienten einen positiven Amyloid-PET Befund aufweisen (Fantoni et al. 2018). Es wäre unethisch, diesen Patienten, bei denen sich aufgrund der Amyloid-PET-Untersuchung die Diagnose einer Alzheimer Demenz ergibt bzw. erhärtet, von einer AD-Therapie auszuschließen.</p> <p>In allen drei Patientengruppen sind neben Effekten des Amyloid-PET auf die Diagnose Effekte auf die Diagnosesicherheit und das resultierende Patientenmanagement zu erwarten. Amyloid-PET erhöht in einer Metaanalyse die diagnostische Sicherheit im Schnitt um 13% (Fantoni et al. 2018). Somit ist neben der Änderung der Ursachendiagnose aufgrund der Amyloid-PET (27% der initialen AD zu Non-AD und 40% der initialen unklaren Demenzen/unsicheren AD zu sicherer AD) auch die Zunahme der diagnostischen Sicherheit durch die Amyloid-PET, die über alle Diagnosen hinweg (sichere AD, unsichere AD-Diagnose, unklare Demenz) bei 30% bis 40% der Fälle eingeschränkt ist (Kester et al. 2010, Elias et al 2014), ein wichtiger Faktor für Auswirkungen auf das Management der Patienten.</p> <p>So führt die Bestätigung der Diagnose einer Alzheimer Demenz durch die Amyloid-PET zu einer weiter erhöhten diagnostischen Sicherheit mit Auswirkungen auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unterlassen weiterer Untersuchungen (Motara et al. 2017) - Patientenmanagement, inkl. einer höheren Rate der Gabe von Antidementiva (Zwan et al 2017) - Patientenmanagement in der primärärztlichen Versorgung (Mansfield et al. 2018)

Stand: 19.03.2019

Population	
	<p>- Höhere Inanspruchnahme von ambulanten Unterstützungsleistungen aus der Pflegeversicherung und Unterstützungsangeboten für Angehörige (z.B. Entlastungsbetrag nach § 45b SGB XI)</p> <p>Diese Daten zeigen, dass bereits die Erhöhung der diagnostischen Sicherheit Auswirkungen auf die Qualität der Versorgung von Demenzpatienten hat.</p> <p>Amyloid-PET führt zu einer Änderung von beidem, der Diagnose und der Diagnosesicherheit, die wiederum synergistische Effekte auf das Patientenmanagement haben. Wir erwarten daher in allen o.g. drei Patientengruppen einen ausgeprägten patientenrelevanten Nutzen und wollen somit diese Szenarien in der Studie berücksichtigen, um den tatsächlichen Versorgungsalltag abzubilden.</p> <p>Zusammengefasst schlägt der G-BA vor, diagnostisch unsichere Patienten mit vorgesehener Antidementivagabe zu inkludieren. Allerdings ist bei unsicherer Diagnose in der Regel keine Antidementivagabe indiziert, sondern nur Gegenstand einer fallweisen Entscheidung. Zugleich wird bei gesicherten AD-Demenzfällen nach Standarddiagnostik durch Amyloid-PET in 23-27% ein Amyloid-negativer Befund erhalten, was in der Folge zu einer Änderung der Diagnose und der Antidementiva Verordnung führen kann (s. Metaanalysen Fantoni et al. 2018 und Shea et al. 2018). Um dem berechtigten Anliegen des G-BA Rechnung zu tragen, den Effekt von Amyloid-PET im Kontext einer Antidementivatherapie zu evaluieren, muss daher auch die Population der Patienten mit regelhafter Indikation für eine antidementive Pharmakotherapie in die Erprobungsstudie integriert werden.</p> <p>Als eine weitere Spezifikation gibt sich die Eingrenzung der Studienpopulation auf leichte- bis mittelgradige Stadien einer Demenzerkrankung, operationalisiert über den Clinical Dementia Rating (CDR)-Score und den Mini-Mental-Status Test (MMST).</p>
2. Hirnliga	<p>Patienten mit objektivierbaren leichten kognitiven Störungen und leichten dementiellen Syndromen unklarer Ätiologie, deren Ursache nicht mittels Anwendung eines zur Standarddiagnostik gehörenden Verfahrens geklärt werden kann oder bei denen gegen die Anwendung eines alternativen Verfahrens eine Kontraindikation besteht, sollen untersucht werden.</p>
3. DGNeurologie	<p>Zu Frage 1) Die zugelassenen Antidementiva zeigen in Bezug auf die üblichen primären Endpunkte zwar eine Wirkung (weshalb sie zugelassen sind), allerdings eine recht geringe. In einem Studien-design, bei dem mittels Amyloid-PET Amyloid-Pathologie nachgewiesen wird oder nicht, wird sich im Vergleich dieser beider Gruppen mit Hilfe der zugelassenen Antidementiva kein signifikanter Effekt erzielen lassen.</p> <p>Zu Frage 2) Es wäre von Vorteil, die Studienpopulation auf das Stadium des mild cognitive impairments und der leichten Demenz zu begrenzen, da im fortgeschrittenem Stadium die Wirkung einer antidementiven Therapie sich nicht mehr entfalten kann, da es bereits zu irreversibler Atrophie gekommen ist.</p>
4.	
Population – Untersuchungen vor Indikationsstellung	
Welche Untersuchungen sollten durchgeführt werden, bevor die Indikation einer Therapie mit für Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva gestellt wird?	

Stand: 19.03.2019

Population		
	Einschätzung	
1. Koordinationsgruppe	Die zuvor durchzuführenden Untersuchungen umfassen zum einen die Untersuchungen, die entsprechend der S3-Leitlinien Demenzen für die Sicherung der Diagnose einer Alzheimer Demenz empfohlen sind. Hierzu gehören die Durchführung eines ärztlichen Anamnesegesprächs mit dem Patienten und die Erhebung einer Fremdanamnese, die Durchführung einer neuropsychologischen Testuntersuchung, z. B. mittels MMST und der CERAD-Batterie, die Durchführung einer Blutuntersuchung zum Ausschluss metabolischer oder entzündlicher Ursachen einer Demenzerkrankung, die Durchführung einer körperlich neurologischen Untersuchung sowie die Durchführung einer kraniellen strukturellen Bildgebung zum Ausschluss anderer Demenzursachen. Im Falle einer nach Durchführung dieser Untersuchung verbleibenden unsicheren Demenzdiagnose besteht die Indikation zu einer Liquorpunktion zum Positivnachweis von alzheimerstypischen Neurodestruktionsmarkern (A-beta-42, Phospho-Tau, Tau) bzw. einer Amyloid-PET Untersuchung entsprechend der S3-Leitlinien. Zusätzlich ist zum Ausschluss einer Kontraindikation einer Antidementiva-Verordnung die Durchführung eines EKGs empfohlen, um hierdurch eine bradykarde Rhythmusstörung, die auf Grund der negativen chronotropen Wirkung der derzeit verfügbaren von Antidementiva verstärkt werden könnte, auszuschließen. Auch ist eine ausführliche Medikamentenanamnese erforderlich, um möglicherweise mit der Gabe eines Antidementivums unverträgliche Medikationen zu identifizieren.	
2. Hirnliga	Anamnese, körperliche Untersuchung, Neuropsychologische Testung, Routineblutdiagnostik, kranielle MRT-Bildgebung einschliesslich Volumetrie des Hippocampus	
3. DGNeurologie:	s.u.	
Population - prozentualer Anteil positiver Nachweis von Amyloid-Plaques		
Die vom G-BA vorgeschlagene Studienpopulation hat nach Standarddiagnostik eine Demenz unklarer Ätiologie. Welchen prozentualen Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem positiven Nachweis von Amyloid-Plaques in der PET nehmen Sie in dieser Studienpopulation an?		
	Einschätzung	
1. Koordinationsgruppe	Es wird angenommen, dass der prozentuale Anteil an positivem Nachweis von amyloid-Plaques in der gesamten Studienpopulation 58 % beträgt, entsprechend der oben beschriebenen eigenen Einschätzungen zur möglichen Studienpopulation nach Standarddiagnostik, die nicht nur Patienten mit „Demenz unklarer Ätiologie“ umfassen: - <u>Gruppe 1 (ca. 55% der Studienpopulation)</u> : Der Anteil von Patienten mit positivem Amyloid-PET beträgt ca. 73%. (Fantoni et al 2018, Sevigny et al. 2016) <u>Gruppe 2&3 (ca. 45% der Studienpopulation)</u> : Hier erwarten wir einen positiven Amyloid-Nachweis in ca. 40% der Fälle (Fantoni et al 2018).	
2. Hirnliga	50%	
3. DGNeurologie	Nach der Standarddiagnostik (inkl. Liquordiagnostik, s.u.) ist der Anteil der Patienten, die dann mit unklarer Ätiologie im PET eine Amyloid-Pathologie aufweisen ist so gering, dass eine erfolgreiche Rekrutierung nicht möglich sein wird. Ohne Standarddiagnostik hängt die Verteilung vom Alter der Population ab, über 65-jährigen ca. die Hälfte, bei unter 65-jährigen ca. ein Drittel mit Amyloid-Pathologie (Flier & Scheltens, 2005).	

Stand: 19.03.2019

Population		
Population - Standarddiagnostik		
Zur Standarddiagnostik gehören eine fachärztliche neurologische Untersuchung und Anamneseerhebung, eine neuropsychologische Testung, eine strukturelle Bildgebung, eine labormedizinische Untersuchung sowie Doppler-/Duplexsonografie und EEG.		
Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Standarddiagnostik überein?		
Wenn nein, welche Verfahren zur Diagnostik einer Demenz unklarer Ätiologie halten Sie für angemessen?		
	Einschätzung	
1. Koordinationsgruppe	Wir schließen uns der Einschätzung des G-BA bezüglich der Standarddiagnostik weitgehend an, in der Tat gehören die hier aufgezählten Untersuchungen zu den empfohlenen diagnostischen Maßnahmen der S3-Leitlinien Demenzen. Allerdings sind, sofern keine spezifische Indikation, z. B. der Verdacht auf eine Verengung der Halsgefäße bzw. auf ein epileptiformes Geschehen besteht, die Doppler-/Duplexsonografie und das EEG nicht obligater Bestandteil der Routinediagnostik, sondern bleiben den genannten speziellen Indikationen vorbehalten.	
2. Hirnliga	Doppler-/Duplexsonographie gehören nicht zur Standarddiagnostik. Die Standarddiagnostik kann auch von anderen Fachärzten, z.B. Psychiatern und Nervenärzten erbracht werden	
3. DGNeurologie	Die Anamneseerhebung sollte auch eine Fremdanamnese beinhalten. Die labormedizinischen Untersuchungen sollten spezifiziert werden (insb. Vit.B12, Folsäure, TSH, fT3, fT4). Die strukturelle Bildgebung sollte wenn möglich eine MRT sein. Aus meiner Sicht gehört zur Standarddiagnostik auch eine Liquoruntersuchung zum Ausschluss entzündlicher Ursachen und Analyse der Neurodegenerationsmarker.	
Population – Ausschlusskriterien, Liquorpunktion als Teil der Standarddiagnostik?		
Es sind weiterhin nur Patientinnen und Patienten ohne		
<ul style="list-style-type: none"> • fehlende Bereitschaft zum Beginn einer medikamentösen Therapie, mit für die Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva, • schwere Erkrankung, bei der eine Lebenserwartung unter 2 Jahren zu erwarten ist und/oder deren Verlauf oder Behandlung die Studiererhebungen beeinflussen könnte, • geplante Liquorpunktion 		
einzuschließen.		
Mit Blick auf die Liquorpunktion stellen sich folgende Fragen:		
Ist die Liquorpunktion bei der ätiologischen Abklärung einer unklaren Demenz Teil der Standarddiagnostik?		
	Einschätzung	
1. Koordinationsgruppe	Dem Ausschluss von Patienten mit fehlender Bereitschaft zum Beginn einer medikamentösen Therapie mit für die Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva schließen wir uns an. Dies wird damit begründet, dass 40% der Patienten, bei denen nach Standarddiagnostik zwar eine unklare Demenz oder eine Nicht-Alzheimer-Demenz festgestellt wurde, nach Amyloid-PET-Untersuchung eine Alzheimer Demenzdiagnose gestellt wird und sich somit die Indikation für eine antidementive Pharmakotherapie ergibt. Um auch für diese Gruppe eine leitliniengerechte Antidementivaverordnung durchführen zu können, besteht die Notwendigkeit, dass die eingeschlossenen Patienten grundsätzlich zu einer Antidementivabehandlung bereit sind, sofern diese nach Leitlinien indiziert ist.	

Stand: 19.03.2019

Population	
	Der Einschätzung, dass eine schwere Erkrankung, bei der eine Lebenserwartung unter 2 Jahren zu erwarten ist und/oder deren Verlauf oder Behandlung die Studierenerhebungen beeinflussen könnte, Ausschlusskriterium ist, schließen wir uns an. Der Einschätzung, dass eine geplante Liquorpunktion ein Ausschlusskriterium sein sollte, schließen wir uns an. Die Liquorpunktion zur ätiologischen Abklärung einer unklaren Demenz ist Bestandteil der Empfehlung der S3-Leitlinien Demenzen. Zugleich findet eine Liquorpunktion im Rahmen der Demenzabklärung selbst in hoch spezialisierten Einrichtungen nur in 40% der Fälle statt (Falahati et al. 2015), insgesamt schwanken die Zahlen stark, je nach Land und Setting zwischen 5-80% (Spies et al. 2011, Barreras et al. 2017), wobei hohe Raten nur in spezialisierten Liquorpunktionszentren erreicht werden, die eine spezielle Subgruppe von Patienten einzig zum Zwecke einer Punktion zugewiesen erhalten (Barreras et al. 2017).
2. Hirnliga	Ja
3. DGNeurologie	s.o.
Population – Anteil geplante Liquorpunktion	
Bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie wird eine Liquorpunktion geplant?	
1. Koordinationsgruppe	Einschätzung In deutschen Memory-Kliniken erfolgt eine Liquorpunktion im Schnitt bei 21% der Demenzfälle (Michalowsky et al. 2017); dies deckt sich auch mit der Erfahrung der Antragsteller in der eigenen Memory-Klinik, in der seit 2013 bei 100 von 573 Patienten mit Demenz eine Liquorpunktion durchgeführt wurde (= 17,5%). Dies hat Gründe zum einen in Kontraindikationen für eine Liquorpunktion, zum zweiten in der Ablehnung der Liquorpunktion durch die Patienten (Duits et al. 2016). Wie zuvor beschrieben besteht grundsätzlich die Indikation zu einer Liquorpunktion. Die Planung der Liquorpunktion liegt auf Grund der zuvor erforderlichen Identifikation von Kontraindikation und der erforderlichen ausführlichen Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen nur gering über der Rate der tatsächlich durchgeführten Liquorpunktionen. Wir gehen aufgrund eigener Daten davon aus, dass 17% der geplanten Liquorpunktionen am Ende dann doch nicht durchgeführt werden bzw. frustriert sind, also von einer geplanten Rate von Liquorpunktionen von $21\% + 17\% \cdot 21\% \approx 25\%$.
2. Hirnliga	80 %
3. DGNeurologie	In unserem Zentrum bei 95%.
Population – Anteil durchgeführte Liquorpunktion	
Bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie wird eine Liquorpunktion durchgeführt?	
1. Koordinationsgruppe	Einschätzung Die Liquorpunktion wird nur bei ca. 21% der Fälle durchgeführt (Michalowsky et al. 2017).
2. Hirnliga	50%
3. DGNeurologie	85%
Population – geplante, aber nicht durchgeführte Liquorpunktion	
Was führt dazu, dass eine Liquorpunktion geplant, aber nicht durchgeführt wird?	

Stand: 19.03.2019

Population	
	Einschätzung
1. Koordinationsgruppe	Die Liquorpunktion wird nicht durchgeführt bei Bestehen von Kontraindikation (z. B. orale Antikoagulation, Wirbelsäulendeformationen oder Gerinnungsstörungen), zudem kommt es häufig zu einer Ablehnung der Liquorpunktion durch die Patienten (Duits et al. 2016). In einem geringen Prozentsatz ziehen die Patienten die ursprünglich im Rahmen der Aufklärung gegebene Einwilligung nach erneuter Konsultation der Familie zurück. Üblicherweise wird die Aufklärung zur Liquorpunktion mindestens 2 Tage vor deren Durchführung erfolgen, so dass die Patienten Zeit haben, sich ihre Zusage noch einmal zu überlegen. In seltenen Fällen kann in der vor der Liquorpunktion zwingend erforderlichen Abklärung der Blutgerinnung ein auffälliger Befund dazu führen, dass von der Liquorpunktion Abstand genommen wird. Auch ein auffälliger Befund in der strukturellen Bildgebung, insbesondere Hinweis auf erhöhten Hirndruck oder eine erhöhte intrakranielle Blutungsneigung, z. B. im Rahmen einer zerebralen Amyloidangiopathie, kann Anlass geben, von einer ursprünglich Liquorpunktion wieder Abstand zu nehmen. Zudem kann eine Liquorpunktion frustan verlaufen, weil der Rückenmarkskanal bei der Untersuchung nicht erreicht wird. Aufgrund eigener Zahlen gehen wir davon aus, dass 17% der geplanten Liquorpunktionen am Ende nicht durchgeführt werden bzw. frustan verlaufen.
2. Hirnliga	Patient lehnt invasive Diagnostik ab oder Untersuchung ist nicht erfolgreich durchführbar
3. DGNeurologie	Einnahme einer oralen Antikoagulation, einliegender Herzschrittmacher, Cochlea-Implantat o.ä., Nadelphobie, voroperierte oder degenerativ veränderte LWS, frustane Punktion.
Population – Liquorpunktion nicht geplant	
Sollten nur Patienten, bei denen eine Liquorpunktion zur Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern noch nicht stattgefunden hat bzw. nicht geplant ist, in die Studie eingeschlossen werden?	
	Einschätzung
1. Koordinationsgruppe	Um im Rahmen der Erprobungsstudie den Versorgungsalltag abzubilden, empfehlen wir, dass Patienten, bei denen eine Liquorpunktion geplant, bzw. durchgeführt wird, nicht in die Studie eingeschlossen werden.
2. Hirnliga	ja
3. DGNeurologie	Nein, das würde die Rekrutierung stark behindern.
Population – Liquorpunktion, Auswirkungen auf Studienpopulation	
Erhalten bereits so viele Patientinnen und Patienten eine Liquorpunktion, sodass der Ausschluss dieser Patientengruppe eine zu kleine Studienpopulation für die Erprobungsstudie bedeuten würde?	
	Einschätzung
1. Koordinationsgruppe	Aktuell werden bei 25% der Patienten eine Liquorpunktion geplant bzw. bei 21% eine Liquorpunktion durchgeführt, so dass der Ausschluss dieser Patientengruppe nicht dazu führen würde, dass es zu einer zu kleinen Studienpopulation für die Erprobungsstudie kommen würde.
2. Hirnliga	nein
3. DGNeurologie	Ja, s.o

Stand: 19.03.2019

Intervention und Vergleichsintervention	
Intervention und Vergleichsintervention - Platzhalter für Erstaufschlag Richtlinien text mit Begründung	
Richtlinientext	Begründung
Intervention – Antidementiva	
Die Intervention ist die Amyloid-PET-basierte Entscheidung für oder gegen die Gabe von Antidementiva, die für die Alzheimer-Demenz zugelassen sind.	
Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein?	
Wenn nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	
Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch die Abbildung, in denen diese Intervention in zwei möglichen Varianten (I und II) abgebildet ist (siehe letzte Seite des Fragebogens).	
Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Wir stimmen mit dem G-BA überein, dass die Amyloid-PET basierte Entscheidung für oder gegen die Gabe eines Antidementiva einen wichtigen Vermittlungsfaktor für den Effekt der Amyloid-PET Untersuchung im Versorgungssystem darstellt. Um auch die Versorgungsrealität abzubilden und wie oben bereits in Antwort auf die Frage nach der Studienpopulation dargestellt, empfehlen wir, auch Demenzfälle ohne sicheren Hinweis auf AD sowie unsichere AD-Fälle einzuschließen, bei denen keine eindeutige Indikation für Antidementiva gegeben ist. Unsere Empfehlung ist daher, die Amyloid-PET-Untersuchung als Intervention zu wählen. Im Rahmen der Analysen kann somit der Effekt der Amyloid-PET-Untersuchung auf die Auswirkung einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Gesamtgruppe der Patienten mit einer Demenzerkrankung untersucht werden. Zudem können prä-spezifizierte Zusatzanalysen innerhalb von Subgruppen durchgeführt werden. Wir haben uns erlaubt, die im Fragebogen angegebenen Varianten I und II um die Variante III zu ergänzen, bei der die Stichprobe der Demenzpatienten bezüglich der Amyloid-PET randomisiert wird und in der Amyloid-PET-Gruppe abhängig vom Amyloid-PET Befund die Entscheidung über die Antidementiva erfolgt, während in der nicht-Amyloid-PET Gruppe die Antidementiva-Gabe entsprechend der Leitlinien erfolgt. Das heißt, eine Antidementiva-Gabe erfolgt, wenn die Standarddiagnostik ausreichende Sicherheit für das Vorliegen einer Alzheimer Erkrankung erbracht hat, bzw. in der Regel keine Antidementivabehandlung erfolgt, sofern die vorhergehende Standarddiagnostik zu einer unsicheren bzw. unklaren Demenzdiagnose geführt hat. Die Gabe eines Antidementivums in jedem Falle bei einer unsicheren Demenz-Diagnose entspricht nicht den Vorgaben der Leitlinien und kommt somit als Kontrollbedingung nicht in Betracht.
2. Hirnliga	Die Intervention ist die Amyloid-PET-basierte Entscheidung für oder gegen eine der Alzheimer-Erkrankung im klinischen Stadium entsprechende medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlung sowieso Versorgung

Stand: 19.03.2019

Intervention und Vergleichsintervention	
3. DGNeurologie:	Nein, die zugelassenen Medikamente haben eine zu geringe Wirksamkeit. Sinnvoller wäre es, die Amyloid-PET mit einer (oder mehrerer) medikamentöser Interventionstudie zu koppeln, mit Präparaten, die bisher nicht zugelassen sind.
Intervention – weitere Alzheimer-spezifische Behandlungen	
Gibt es neben den für die Alzheimer-Demenz zugelassenen Antidementiva weitere Alzheimer-spezifische Behandlungen, die bei anderen Demenzformen nicht angewendet werden?	
	Einschätzung
1. - Koordinationsgruppe	Die Behandlung von Demenzerkrankungen erfolgt heute multimodal. Im Falle der Alzheimer Demenz gibt es eine spezifische antidementive Pharmakotherapie. Sollte eine Alzheimer Krankheit mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen sein, bestünde auch die Indikation zur weiterführenden Abklärung zum Auffinden sekundärer Demenzursachen. Hierzu zählen z. B. eine cerebrovaskuläre Erkrankung, aber auch metabolische oder entzündliche Erkrankungen, die eine spezifische Behandlung nach sich ziehen würden (pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen). Der Ausschluss einer Alzheimer Krankheit hat somit Auswirkungen auf die weitere Diagnostik und Behandlung. Umgekehrt hat der Nachweis einer Alzheimer Krankheit als Ergebnis eine Erhöhung der diagnostischen Sicherheit, die in Studien alleine zu einem effektiven klinischen Management und einer definierten Versorgungs- und Pflegeplanung beiträgt (Naylor et al. 2012) und zu einer Verbesserung versorgungsrelevanter Outcomes führt, wie Hospitalisierungen oder Aufnahmen in Notaufnahmen (Phelan et al. 2012). Zudem vermeidet die Sicherung der Diagnose durch Amyloid-PET die Durchführung weiterer Diagnostik im Verlauf, wie MRT, Neuropsychologie, Liquorpunktion oder FDG-PET, die zu unnötiger Belastung der Patienten und zu Kosten führen (Carswell et al. 2018, Grundman et al 2013).
2. Hirnliga	Ja. Von besonderer Bedeutung sind die Symptome Angst, Depression und Affektlabilität als Ausdruck der für die Alzheimer-Erkrankung typischen neuropathologischen Veränderungen.
3. DGNeurologie:	Nein
Vergleichsintervention	
Die Vergleichsintervention ist die auf der alleinigen Standarddiagnostik basierte Entscheidung für die Gabe von Antidementiva, die für die Alzheimer-Demenz zugelassen sind.	
Ist die Beschreibung der Vergleichsintervention aus Ihrer Sicht zielführend?	
Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch die Abbildung, in denen diese Vergleichsintervention in zwei möglichen Varianten (I und II) abgebildet ist (siehe letzte Seite des Fragebogens).	
	Einschätzung
1. - Koordinationsgruppe	Wie bereits oben dargestellt empfehlen wir als Vergleichsintervention die Nicht-Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung. In diesem Interventionsarm würde somit die Antidementivabehandlung sowie auch die weitere Versorgung entsprechend den Leitlinien erfolgen, d.h. in der Subgruppe der Patienten mit ausreichender diagnostischer Sicherheit für die Indikation einer Antidementivagabe würden Antidementiva verordnet, während in der Subgruppe ohne diese ausreichende Sicherheit in der Regel entsprechend der Leitlinien keine Antidementiva verordnet würden (siehe Variante III in der Anlage).

Stand: 19.03.2019

Intervention und Vergleichsintervention		
2. Hirnliga	Die Vergleichsintervention ist die symtombasierte medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlung bei höherer diagnostischer Unsicherheit	
3. DGNeurologie	s. o.	

Stand: 19.03.2019

Primäre Endpunkte		
Primäre Endpunkte - Platzhalter für Erstaufschlag Richtlinientext mit Begründung		
	Richtlinientext	Begründung
Primäre Endpunkte – Variante A, primärer Endpunkt		
Variante A		
Der primäre Endpunkt ist die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (zur Testung auf Überlegenheit).		
Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein?		
Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie?		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	<p>Wir stimmen mit der Überlegung des G-BA überein, dass der primäre Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) abbilden und auf Überlegenheit des Amyloid-PET-Armes getestet werden soll. Inhaltlich gehen wir dabei davon aus, dass das Amyloid-PET in beiden oben genannten Subgruppen jeweils einen Benefit erzielt durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) Vermeidung nicht-indizierter Pharmakotherapie (ii) Gabe indizierter Therapie (iii) Optimierte Versorgung gegenüber der Gruppe ohne Amyloid-PET aufgrund eindeutig abgeklärter Diagnose <p>Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gelten dabei sämtliche unerwünschten Ereignisse, die nach ICH-GCP-Kriterien als schwerwiegend einzustufen sind, d.h. unabhängig von deren Zusammenhang mit einem Antidementivum.</p> <p>Wir rechnen in beiden oben genannten Subgruppen mit einer insgesamt eher niedrigen Rate an SAEs, wobei die auftretenden SAEs zum allergrößten Teil als Kriterium für die ‚seriousness‘ eines unerwünschten Ereignisses den Sachverhalt eines unvorhergesehenen oder verlängerten Krankenhausaufenthaltes erfüllen werden. Während das (Nicht-)Auftreten von SAEs im vorliegenden Kollektiv wegen der niedrigen Inzidenz ein sehr grobes Kriterium zum Vergleich der Therapiearme darstellt, vertreten wir die Auffassung, dass mittels des Kriteriums „stationäre Liegedauer in Tagen im Zeitraum bis 21 Monate nach Randomisierung (aus jeglicher Indikation)“ als patientenrelevantem Endpunkt der erhoffte Benefit im Amyloid-PET-Arm in feineren Schritten mit quasi-stetiger Skala und somit präziser erfasst kann. So ergab etwa die Delphi-MV Studie im Mittel 12.0 Tage bei Patienten mit vs. 15.0 Tage bei Patienten ohne eine formale Diagnose (Michalowsky et al. 2016).</p> <p>Wir schlagen daher die „stationäre Liegedauer in Tagen im Zeitraum bis 21 Monate nach Randomisierung“ als primären Endpunkt vor.</p> <p>Selbstverständlich sind über die Liegedauer in Tagen hinaus sämtliche SAEs (Auftreten mindestens eines SAEs und Anzahl SAEs innerhalb von 21 Monaten nach Randomisierung) zu erfassen und zu berichten.</p>	
2. Hirnliga	Die Endpunkte müssen die Folgen einer zielgerichteten medikamentösen und nicht-medikamentöse Behandlung und Versorgung erfassen, wobei Kognition, alltagspraktische Fähigkeiten, Affekt und Lebensqualität abzubilden sind.	
3. DGNeurologie	Ja	

Stand: 19.03.2019

Primäre Endpunkte		
Primäre Endpunkte – Variante A, koprimärer Endpunkt		
Variante A		
Der koprimäre Endpunkt ist die kognitive Leistungsfähigkeit (z. B. Clinical Dementia Rating (CDR-Score), ADAScog, MMSE) (zur Testung auf Nichtunterlegenheit).		
<i>Dieser Endpunkt wird erhoben um nachzuweisen, dass die erwarteten Änderungen der Behandlung (das Weglassen von Cholinesterase-Hemmern) zumindest keinen relevanten Schaden nach sich ziehen. Daher wird die kognitive Leistungsfähigkeit als koprimärer Endpunkt festgelegt und soll auf Nichtunterlegenheit getestet werden.</i>		
Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum koprimären Endpunkt überein?		
Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener koprimärer Endpunkt für die Erprobungsstudie?		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Wir schließen uns der Auffassung des G-BA an, dass die kognitive Leistungsfähigkeit erfasst werden sollte. Auf Grund der aktuellen Studienlage schlagen wir als Maß für den Endpunkt Kognition den CDR-Score Sum of Boxes vor, der kognitive und funktionelle Fähigkeiten der Patienten abbildet und in zahlreichen klinischen Studien als sensitives Maß für Interventionseffekte gezeigt werden konnte (Coley et al. 2011). Alternativ kommt auch der ADAScog in Betracht, für den eine hohe Sensitivität für den Nachweis von Behandlungseffekten bei klinischen Therapiestudien zur Alzheimer Demenz gezeigt werden konnte (Wessels et al. 2018). Der Vorteil des CDR-SB gegenüber der ADAScog liegt in der zusätzlichen Erfassung von funktionellen neben kognitiven Effekten, die eine möglicherweise etwas geringere Sensitivität des CDR-SB gegenüber dem ADAScog durch die höhere Versorgungsrelevanz funktioneller Effekte ausgleichen würde. In jedem Falle sollte nur eine Skala (CDR-SB oder ADAScog) als primärer Endpunkt ausgewählt werden, die jeweils andere Skala kann als sekundärer Endpunkt dienen. Bezüglich der Frage, ob die kognitive Leistungsfähigkeit als koprimärer Endpunkt konfirmatorisch auf Nichtunterlegenheit getestet werden sollte, sehen wir Diskussionsbedarf. Falls die Studie einen Vorteil der Amyloid-PET bzgl. der Liegedauer statistisch signifikant nachweist, zugleich kein Nachteil bzgl. der kognitiven Leistungsfähigkeit ersichtlich ist, ohne dass jedoch die Nichtunterlegenheit statistisch signifikant nachgewiesen ist, so würden wir jedenfalls in der Summe dennoch den Amyloid-PET-Arm als überlegen ansehen. Wir würden daher dazu neigen, die kognitive Leistungsfähigkeit als sekundären Endpunkt zu betrachten. Zu diskutieren wäre das Nutzen-Risiko-Verhältnis, falls sich Überlegenheit bzgl. der Liegedauer bei gleichzeitiger Unterlegenheit bzgl. der kognitiven Leistungs-fähigkeit ergäbe.	
2. Hirnliga	Siehe oben	
3. DGNeurologie	Ja, in Bezug auf „kognitive Leistungsfähigkeit“. Bezüglich der spezifischen Methoden s.u.	
Primäre Endpunkte – Variante A, Instrumente zur Erhebung des Endpunktes		
Stellen die genannten Instrumente aus Ihrer Sicht validierte Instrumente zur Erhebung dieses Endpunktes dar?		
Wenn nein: sind aus Ihrer Sicht andere validierte Instrumente zur Erhebung dieses Endpunktes sinnvoller?		
	Einschätzung	

Stand: 19.03.2019

Primäre Endpunkte		
1. - Koordinationsgruppe	Wir schlagen den CDR Sum of Boxes als Messinstrument für die kognitive Leistungsfähigkeit vor, der in früheren Studien als sensitiv für den Nachweis von Interventionseffekten in Alzheimer Studien gezeigt werden konnte und neben kognitiven auch funktionelle Behandlungseffekte erfasst. Zusätzlich schlagen wir den ADAScog, den MMSE-Test und einen sensitiven Test des episodischen Gedächtnisleistung (den California Verbal Learning Test) als sekundäre Endpunkte vor.	
2. Hirnliga	CDR ist validiert für Krankheitsprogression und ADAS-cog für Kognition. Wichtiger sind: ADCS-ADL für alltagspraktische Fähigkeiten, eine Skala für Lebensqualität und eine Skala zur Erfassung von Angst und Depression	
3. DGNeurologie	Der CDR-Score ist sinnvoll. Der MMSE ist nicht geeignet, da es sich um ein Screening-Instrument handelt, welches in eher fortgeschrittenem Stadium zum Einsatz kommt, eher wäre für solche eine Studie der DemTect (Kessler J et al., 2000) geeignet. ADAScog ist für Studien in Deutschland nicht geeignet, da für diesen Test keine spezifischen Normierungen existieren (Handbuch neuropsychologischer Testverfahren, Hogrefe; in press). Besser geeignet erscheint der CERAD (Mirra et al., 1991; Satzger et al., 2001).	
Primäre Endpunkte – Variante B, primärer Endpunkt		
Variante B		
Primärer Endpunkt ist die Veränderung der Aktivitäten des täglichen Lebens oder alternativ die kognitive Leistungsfähigkeit (jeweils zur Testung auf Überlegenheit)		
Die genannten Endpunkte waren im Rahmen der Zulassung und der Nutzenbewertung beim G-BA zu medikamentösen Alzheimer-Therapien maßgeblich für die Bewertung. Welchen dieser beiden Endpunkte erachten Sie für die gegenständliche Studie als zielführender?		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Wir empfehlen die Auswahl der o.g. modifizierten Variante A aufgrund der höheren Versorgungsnähe des primären Endpunktes, da es sich hier um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich Krankenhausaufenthalte und medizinische Notfälle und damit um patientennahe Endpunkte handelt.	
2. Hirnliga	Aktivitäten des täglichen Lebens	
3. DGNeurologie	Kognitive Leistungsfähigkeit, entsprechend der aktuell laufenden AMG-Studien.	
Primäre Endpunkte – Variante B, Instrumente zur Erhebung des Endpunktes		
Welche Erhebungsinstrumente halten Sie für diese Endpunkte als geeignet?		
	Einschätzung	
1. Koordinationsgruppe	Hier würden wir den CDR sum of boxes empfehlen, aus den oben genannten Gründen, allerdings schlagen wir die Auswahl der Variante A und nicht die Variante B vor.	
2. Hirnliga	Siehe oben	
3. DGNeurologie	s.o. Für Alltagsaktivitäten erachten wir eine kombinierte Erfassung mit dem Bayer-ADL (Hindmarch, I. et al., 1998) und den IADL (Lawton & Brody, 1969) für sinnvoll.	

Stand: 19.03.2019

Sekundäre Endpunkte		
sekundäre Endpunkte - Platzhalter für Erstaufschlag Richtlinientext mit Begründung		
	Richtlinientext	Begründung
sekundäre Endpunkte		
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit stationärer Aufenthalte innerhalb eines Jahres • Krankenhausaufenthaltsdauer • gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL-AD für alle Demenzen) • Aktivitäten des täglichen Lebens (nur Variante A) • Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (Bayer-ADL) • Notwendigkeit einer vollstationären oder institutionalisierten ambulanten Pflege (Institutionalisierung) • Mortalität • nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Diagnoseänderung • Änderung der Therapie (change of management) • Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einem möglichen Zusammenhang mit der antideMENTIVEN Therapie 		
Sind die Überlegungen des G-BA zu den sekundären Endpunkten angemessen?		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Die Überlegungen des G-BA zu den sekundären Endpunkten sind angemessen. Wir schlagen vor, zusätzlich noch die Rate der Antidementivgabe als sekundären Endpunkt mit aufzunehmen. Die Erfassung erlaubt darüber hinaus, die Rolle der Antidementivgabe als Mediator für das Auftreten längerer stationärer Aufenthalte zu untersuchen.	
2. Hirnliga	ja	
3. DGNeurologie	Ja	
Sekundäre Endpunkte - Instrumente zur Erhebung dieser Endpunkte		
Stellen die genannten Erhebungsinstrumente validierte Instrumente für den jeweiligen Endpunkt dar oder gibt es nach Ihrer Kenntnis weitere bzw. andere validierte Instrumente zur Erhebung dieser Endpunkte?		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Die genannten Erhebungsinstrumente sind nach unserer Einschätzung validiert und geeignet. Wir würden zusätzlich zum QoL-AD für die gesundheitsbezogene Lebensqualität den SF 36 vorschlagen, der in Demenzstudien erfolgreich angewendet wurde (Geschke et al. 2013).	
2. Hirnliga	ja	
3. DGNeurologie	Ja, zusätzliche Instrumente s.o.	

Stand: 19.03.2019

Sekundäre Endpunkte		
Sekundäre Endpunkte – weitere/andere sekundäre Endpunkte?		
Gibt es weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte, die Ihrer Ansicht nach ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden sollten und für die validierte Erhebungsinstrumente vorliegen?		
	Einschätzung	
1. – Koordinationsgruppe	Wir schlagen die Ergänzung um die Rate der Antidementiva-gabe vor.	
2. Hirnliga	Affektive Symptome müssen erfasst werden. Z.B. durch Einsatz der Montgomery-Asberg-Depression Rating Scale (MADRS)	
3. DGNeurologie	Nein	

Stand: 19.03.2019

Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Studientyp und Beobachtungszeitraum - Platzhalter für Erstausschlag Richtlinientext mit Begründung		
	Richtlinientext	Begründung
Studientyp und Beobachtungszeitraum - RCT		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen.		
Stimmen Sie mit der Überlegung des G- BA zum Studientyp überein?		
Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden und warum?		
	Einschätzung	
1. Koordinationsgruppe	Wir stimmen der Auffassung des G-BA zu.	
2. Hirnliga	ja	
3. DGNeurologie	ja	
Studientyp und Beobachtungszeitraum – multizentrische Durchführung		
Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.		
Stimmen Sie mit dieser Überlegung des G-BA überein?		
Falls nein, welche Einwände haben sie gegen diese Vorgabe?		
	Einschätzung	
1. Koordinationsgruppe	Wir stimmen der Auffassung des G-BA zu.	
2. Hirnliga	Ja	
3. DGNeurologie	Ja	
Studientyp und Beobachtungszeitraum – Setting		
In welchem Setting soll die Studie durchgeführt werden?		
	Einschätzung	
1. Koordinationsgruppe	Setting ist die Versorgungsrealität unter Einbindung entsprechender Kompetenzzentren für die Demenzdiagnostik und die molekulare PET-Hybridbildgebung gemäß behördlichem Standard.	
2. Hirnliga	Die teilnehmenden Studienzentren sollten eine nachgewiesene Erfahrung in der Indikation haben	
3. DGNeurologie	Krankenhaus mit somatischen Fachkliniken, insbesondere Expertise im Feld der Neurologie, Psychiatrie und Nuklearmedizin.	
Studientyp und Beobachtungszeitraum – Verblindung		
Eine Verblindung soll – soweit möglich – erfolgen.		

Stand: 19.03.2019

Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Inwiefern erscheint eine Verblindung der Endpunkte auf der Ebene der Personen, die die Endpunkte erheben und auf Ebene der Personen, die die Endpunkte bewerten möglich und sinnvoll? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch die Abbildung, in denen die Vergleichsintervention in zwei möglichen Varianten (I und II) abgebildet ist (siehe letzte Seite des Fragebogens).		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Wir möchten diese Frage unter der Maßgabe beantworten, dass wir die verblindete Variante I wie oben beschrieben nicht in Betracht ziehen und ferner vorschlagen, Variante II wie oben beschrieben und nachfolgend bildlich dargestellt um die Patienten ohne Antidementiva-Indikation nach Standarddiagnostik zu erweitern. Die mitgeteilte, geklärte Diagnose soll im Interventionsarm eine verbesserte Versorgung bewirken. Für die Erhebung des Primärkriteriums „Stationäre Liegedauer“ scheint die Verblindung, ob ein Amyloid-PET durchgeführt wurde oder nicht, auch in Variante II nicht erforderlich, da keine Verzerrungen bei der Erfassung zu erwarten sind. Für die Endpunkte, die im Rahmen von Ratings erhoben werden, empfehlen wir, die Beobachter zu verblinden („blind observers“).	
2. Hirnliga	Eine Verblindung ist möglich und sinnvoll	
3. DGNeurologie	Eine Verblindung der Personen, die Endpunkte erheben und bewerten ist sinnvoll und umsetzbar und deshalb unbedingt einzuhalten.	
Studientyp und Beobachtungszeitraum – PET-Ergebnis zurückhalten?		
Halten Sie es für ethisch vertretbar, in der Vergleichsgruppe eine PET durchzuführen und die Ergebnisse bis zum Studienende zurückzuhalten? (Vgl. Variante I in der Abbildung, siehe letzte Seite des Fragebogens)		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Gegen ein solches Vorgehen sprechen in der Tat mehrere Gründe: 1. In der Versorgungsrealität kommen solche Szenarien nicht vor 2. Die Untersuchung der Amyloid-PET stellt ein Verfahren mit zweifacher Applikation ionisierender Strahlung dar (einmal durch den inkorporierten Tracer, einmal durch das CT), so dass die Überprüfung der rechtfertigenden Indikation gemäß §80 Strahlenschutzverordnung und §23 Röntgenverordnung vom behandelnden Arzt bestätigt werden muss, was auch eine Befragung und Aufklärung des Patienten einschließt. Dem Patienten bei dieser Mitarbeit an Bestätigung der rechtfertigenden Indikation den Befund vorzuenthalten, erscheint praktisch und ggf. rechtlich sehr schwierig Im Rahmen bereits der allgemeinen Patientenaufklärung könnte dieser Umstand ein Rekrutierungshemmnis darstellen (Patienten wollen vermutlich keine Therapie, wenn diese gemäß Amyloid-PET Status nicht indiziert wäre)	
2. Hirnliga	Ja	
3. DGNeurologie	Ja	

Stand: 19.03.2019

Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Studientyp und Beobachtungszeitraum – Beobachtungszeitraum 18 Monate?		
Der Beobachtungszeitraum soll 18 Monate umfassen.		
<i>Dieser Zeitraum erscheint im Abgleich mit Antidementiva-Studien ausreichend, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.</i>		
Stimmen Sie mit dieser Überlegung des G-BA überein?		
Falls nein, welche Einwände haben sie gegen diese Vorgabe?		
	Einschätzung	
1. Koordinationsgruppe	Aus dem aktuellen Versorgungsalltag heraus sind 21 Monate als ausreichender Zeitraum zu betrachten aufgrund der Zeitabläufe ab Randomisation zur PET bis zum Therapiebeginn (Terminvereinbarung zur PET, Durchführung der PET, Befunderstellung und -zusendung an den behandelnden Arzt, Einbestellung des Patienten in die neuropsychologische Praxis und Aussprechen der Therapieempfehlung). Einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten nach Amyloid-PET halten wir für angemessen.	
2. Hirnliga	ja	
3. DGNeurologie	Der Beobachtungszeitraum sollte mindestens 24 Monate umfassen.	
Studientyp und Beobachtungszeitraum – Maßnahmen zügige Rekrutierung		
Ergänzende Fragen:		
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Die nuklearmedizinischen Zentren sollten folgende Voraussetzungen erfüllen: - Vorhalten eines State-of-the-art-PET/CT- oder PET/MR-Gerätes - Expertise auf dem Gebiet der Amyloid-PET-Befundung durch nachgewiesene, erfolgreiche Teilnahme an den zulassungsrechtlich erforderlichen Befundungstrainings - Mindestens 750 PET/CT-Untersuchungen in den letzten 24 Monaten - Vorliegendes PET-Zertifikat der DGN Die neurologischen/neuropsychiatrischen Zentren sollten folgende Voraussetzungen erfüllen: - Durchführung der S3-Leitlinien Diagnostik bei Menschen mit Demenz, inkl. Liquorpunktion, als reguläre klinische Leistung im Rahmen einer Memory Klink/Gedächtnisprechstunde - Erfahrung in der klinischen Zusammenarbeit mit der PET-Diagnostik - Erfahrung in der Durchführung klinischer Demenzstudien Auch während der Rekrutierungsperiode können weitere Zentren nachnominiert werden.	
2. Hirnliga	Auswahl geeigneter Zentren und hinreichende Finanzierung	
3. DGNeurologie	Ausreichende Deckung der studienbedingten Kosten fürs Prüfzentrum	

Stand: 19.03.2019

Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Studientyp und Beobachtungszeitraum – Schätzung Patientinnen und Patienten		
Mit wie vielen Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose Demenz ist Ihrer Einschätzung nach pro Jahr zu rechnen, bei denen nach der Standarddiagnostik eine unklare Ätiologie besteht?		
Wie hoch ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Ihrer Einschätzung in die Studie eingeschlossen werden könnten?		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Bei einer geschätzten Inzidenz der Demenz von 316.900 in Deutschland für 2016 (Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2016) sollen laut Studienprotokoll Patienten (i) mit klinischem Verdacht auf Morbus Alzheimer mit hinreichender Sicherheit für die Antidementivaindikation, (ii) unklare Demenz oder (iii) klinisch unzureichendem Verdacht auf Demenz anderer Genese, unsicherer AD-Diagnose (Lt. Fließschema „Kein hinreichender Anhalt für Alzheimer-Demenz“) untersucht werden. Bei dieser Population soll zudem keine Liquorpunktion geplant sein und grundsätzlich die Bereitschaft zur Einnahme eines Antidementivums sowie keine medizinischen Kontraindikationen dagegen bestehen. Wir gehen davon aus, dass dies 39% der jährlichen Neuerkrankungen betrifft, entsprechend einer Gesamtzahl von 123.591 Patienten. Weiterhin gehen wir von einer potenziellen Studienteilnahme der verfügbaren Patienten in einer Fraktion von 10% aus, entsprechend bis zu 12.300 Patienten.	
2. Hirnliga	Es kommt darauf an, wie man unklar definiert. Im Stadium einer leichten Demenz kann man annehmen, dass die Diagnose in min. 50% nicht hinreichend gesichert ist. Von diesen 50% ungefähr ein Drittel in die Studie eingeschlossen werden.	
3. DGNeurologie	Frage 1) Pro Zentrum (Maximalversorger, Uniklinik) auf dem Hintergrund der o.g. Bedenken (Stichwort Liquordiagnostik als Standard) vielleicht 20 Personen Frage 2) 10-15%	
Studientyp und Beobachtungszeitraum – Wie viele Studienzentren?		
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Prinzipiell kommen auf der nuklearmedizinischen Seite nur Zentren in Frage, die die Kriterien erfüllen, die unter dem Punkt „zügige Rekrutierung“ gelistet sind. Von den gegenwärtig 100 operativ gut geführten PET-Zentren, kommen etwa 25% sofort und ca. weitere 15% bis zum Studienbeginn in Frage so dass mit gut 40 PET-Zentren gerechnet werden kann. Es ist davon auszugehen, dass gut 80% davon auch logistisch gut mit den kurzlebigen Tracern erreicht werden können. Damit kann von ca 30 PET-Zentren für die Studie ausgegangen werden, die zugleich eine etablierte Kooperation mit wenigstens einem neurologisch/neuropsychiatrischen Experten-Zentrum für die Demenzdiagnostik haben.	
2. Hirnliga	ca. 20	
3. DGNeurologie	30	

Stand: 19.03.2019

Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Studientyp und Beobachtungszeitraum – mögliche Drop-out-Raten		
Wie hoch schätzen Sie den möglichen Drop-out von Patientinnen und Patienten aus der Studie ein?		
	Einschätzung	
1. Koordinationsgruppe	Dropoutrate: 10% nach 3 Monaten + weitere 25% nach Ablauf des Follow up Zeitraumes, also insgesamt $1 - (0.9 \times 0.75) = 33\%$.	
2. Hirnliga	Ca. 10-20 %	
3. DGNeurologie	20%	

Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität		
Sachliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität - Platzhalter für Erstaufschlag Richtlinien text mit Begründung		
	Richtlinientext	Begründung
Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität - Anforderungen		
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Bezüglich der Anforderungen sei auf die Antworten zur Zusatz-frage „Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?“ verwiesen. Die personellen, technischen und räumlichen Ausstattungen ergeben sich aus den dort aufgeführten quantifizierten und qualifizierten Anforderungen.	
2. Hirnliga	Diese Studie kann auf Grund der hohen Anforderungen nur an den für die Durchführung von Phase II/III Studien zur Prüfung von krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen in der Indikation Alzheimer zugelassenen Prüfzentren durchgeführt werden	
3. DGNeurologie	Ärztliche Expertise in den Fachgebieten der Neurologie, Psychiatrie und Nuklearmedizin. Möglichkeiten und Erfahrung in der Durchführung einer Amyloid-PET-Messung.	

Stand: 19.03.2019

Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte		
Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte - Platzhalter für Erstaufschlag Richtlinientext mit Begründung		
	Richtlinientext	Begründung
Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte		
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Mit dem modifizierten Studiendesign (Variante III) würde die Versorgungsrealität abgebildet sein. Dem Anliegen des G-BA, die Patienten mit nach Standarddiagnostik sicherer Indikation für eine Antidementivagabe zu inkludieren würde ebenso Rechnung getragen wie dem Einfluß der hochrelevanten Gruppe der Patienten mit unsicherer oder unklarer Diagnose. Der derzeitige Titel der Erprobungsrichtlinie „Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie“ entspricht aber nicht der vom G-BA vorgeschlagenen Population der Patienten mit nach Standarddiagnostik sicherer Indikation für eine Antidementivagabe, die auch Teilpopulation der Variante III darstellen, da bei unklarer Ätiologie einer Demenz eine antidementive Therapie in der Regel nicht indiziert ist. Der Titel sollte daher angepasst werden, z.B. in: „Amyloid-PET bei Alzheimer Demenz oder Demenz unklarer Ätiologie.“	
2. Hirnliga	Nur, wenn den oben genannten Punkten Rechnung getragen wird	
3. DGNeurologie	Ja.	
Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte – zusätzliche Aspekte		
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.		
	Einschätzung	
1. - Koordinationsgruppe	Gesundheitsökonomische Aspekte, könnten eventuell vom G-BA im Rahmen einer Begleitstudie geprüft werden. s.o., der Titel sollte daher angepasst werden, z.B. in: „Amyloid-PET bei Alzheimer Demenz oder Demenz unklarer Ätiologie.“	
2. Hirnliga	keine Angabe	
3. DGNeurologie	Keine	
Studienkosten und Kostenbeteiligung: Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie		

Stand: 19.03.2019

Studienkosten und Kostenbeteiligung: Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie			
Studienkosten und Kostenbeteiligung - Fallzahlkalkulation			
Eine Studie mit etwa 1000 Patientinnen und Patienten erscheint für die Beantwortung der beiden Fragestellungen angemessen. Eine konkrete Fallzahlkalkulation kann erst im Rahmen der genauen Studienplanung erfolgen.			
	Einschätzung		
1. Koordinationsgruppe	Wir haben hierzu folgende Vorüberlegungen angestellt, ohne der genauen Studienplanung damit vorgreifen zu wollen. Wir vermuten, dass die von uns zum Einschluss vorgeschlagenen Patientenkollektive gleichermaßen von der Amyloid-PET profitieren, d.h. dass in beiden Patientengruppen die stationäre Liegedauer durch die Amyloid-PET um den gleichen Faktor gesenkt wird. Aufgrund diverser Vorüberlegungen halten wir eine Senkung um den Faktor 0.87 für realistisch. Konservativ geschätzt rechnen wir mit maximal 10% Drop-out von Baseline zu Monat 3 und für die Verbleibenden maximal 25% bis Monat 21, insgesamt also mit $1 - (0.9 \times 0.75) = 33\%$ Drop-out ab Randomisierung. Wird eine näherungsweise exponentialverteilte Liegedauer unterstellt, so entspricht der Rückgang des Mittelwerts oder Medians auf 87% einem Hazardquotienten von 0.87. Soll das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall für den Hazardquotienten zweier Exponentialverteilungen von 0.87 die 1,00 nicht einschließen, so sind bei 33% Zensierungen (Drop-outs) 650 Patienten pro Arm zu randomisieren (nQuery Advanced, Version 8.1.2.0, Modul STCO-1). Sensitivitätsanalysen bzgl. der Power sollten unter verschiedenen Szenarien für die Inzidenzraten stationärer Aufenthalte in einem Modell mit Überdispersion vorgenommen werden. Falls die Nichtunterlegenheit bzgl. kognitiver Leistungsfähigkeit ebenfalls konfirmatorisch mit vorgegebener Power und unter Einhaltung eines globalen Signifikanzniveaus von 5% getestet werden soll, so kann die erforderliche Fallzahl sich abhängig von der Strategie zum Umgang mit dem multiplen Testproblem erhöhen. Eine solche Strategie wäre auf Basis der Nutzen-Risiko-Einschätzung wie oben beschrieben (falls koprimärer Endpunkt) abzuleiten und bei der Fallzahlkalkulation zu berücksichtigen. Wir befürworten die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit als sekundären Endpunkt.		
2. Hirnliga	Die Annahme ist nachvollziehbar		
3. DGNeurologie	Wir teilen die Einschätzung.		
Studienkosten und Kostenbeteiligung – Kosten pro Teilnehmer			
Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).			
Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand		
	gering	normal	hoch
klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €
mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €

Stand: 19.03.2019

Studienkosten und Kostenbeteiligung: Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie			
groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €
Entsprechend der o. g. Fallzahlschätzung handelt es sich um eine große Studie. Der studienbezogene Mehraufwand wird als normal eingeschätzt. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,0 Millionen € berechnen.			
	Einschätzung		
1. - Koordinationsgruppe	<p>Wir stimmen der Einschätzung des G-BA zu, dass es sich vom Umfang her um eine große Studie handelt.</p> <p>Bezüglich der Kosteneinschätzung gehen wir gemäß §137e Absatz 1 und 5 SGB V im Verbund mit der Verfahrensordnung des G-BA nur von den Kosten der wissenschaftlichen Betreuung der Erprobungsstudie aus. Gemäß §137e (4) sind insbesondere folgende Kosten daher nicht zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle ärztlichen Leistungen und damit verbundenen Sachkosten bei der Rekrutierung von Patienten • alle ärztlichen Leistungen und Sachkosten für den Leitlinien gerechten Einschluss/Ausschluss von Patienten der Erprobungsstudie • alle ärztlichen Leistungen und damit verbundenen Sachkosten bei der Durchführung und Befunderhebung der Amyloid-PET <p>Die angemessene Aufwandsentschädigung für den zusätzlichen Aufwand, den die an der Erprobung teilnehmende Leistungserbringer im Zusammenhang mit der Durchführung der Erprobung erhalten, erachten wir als gering, soweit bei der Übertragung der jeweiligen Befunddaten ein CRF (Case Record Form) verwendet wird, das auf die gängigen digitalen Berichtsformate der beteiligten PET-Zentren und neurologischen Einrichtungen Rücksicht nimmt und/oder eine digitale Datenerfassung im CRF als Standard vorgesehen ist.</p> <p>Alle Daten der verordneten Medikation oder etwaiger stationärer Aufenthalte der Patienten liegen bei den Ges. Krankenversicherungen, die Partner der Erprobung sind, vor.</p> <p>Da die Patientenaufklärung bereits bisher sehr strenge Vorgaben des Datenschutzes berücksichtigen musste, sehen wir auch keine Zusatzkosten pro Fall, wie sie sich aus der neuen Datenschutzgrundverordnung ergeben, soweit bei der initialen Anlage der Datendokumentation Aspekte der DSGVO von vorneherein berücksichtigt werden.</p> <p>Wir schließen uns der Meinung des G-BA an und schätzen die Kosten pro Fall auch als normal ein.</p>		
2. Hirnliga	Die Annahme erscheint nachvollziehbar, wenn mit studienbezogener Mehraufwand die Kosten exklusive der Kosten für das Amyloid-PET gemeint sind.		
3. DGNeurologie	Wir teilen die Einschätzung.		
Studienkosten und Kostenbeteiligung: Gesamtstudiendauer			
Die Gesamtstudiendauer wird auf etwa drei bis vier Jahre geschätzt.			
	Einschätzung		

Stand: 19.03.2019

Studienkosten und Kostenbeteiligung: Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie		
1. - Koordinationsgruppe	Wir stimmen dieser Einschätzung zu.	
2. Hirnliga	Die Annahme ist realistisch	
3. DGNeurologie	Auf dem Hintergrund der o.g. Bedenken halten wir die Rekrutierung von 1000 Patienten für unrealistisch.	

Stand: 19.03.2019

Anhang

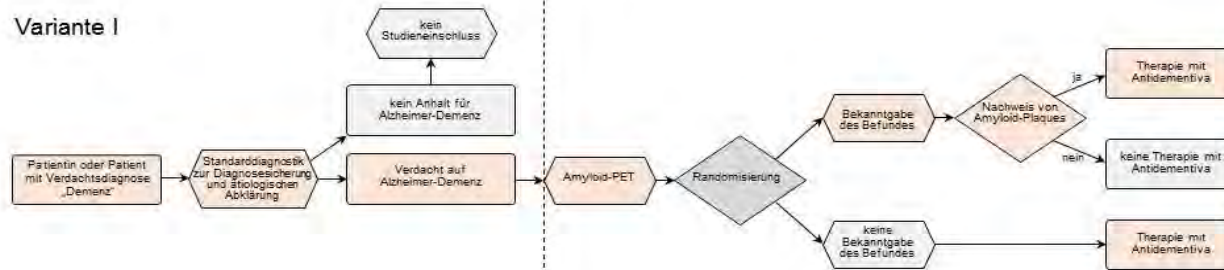
1. Erste Überlegungen des G-BA zu möglichen Varianten eines Studiendesigns und zum Patientenfluss

Erste Überlegungen des G-BA zu möglichen Varianten eines Studiendesigns und zum Patientenfluss:

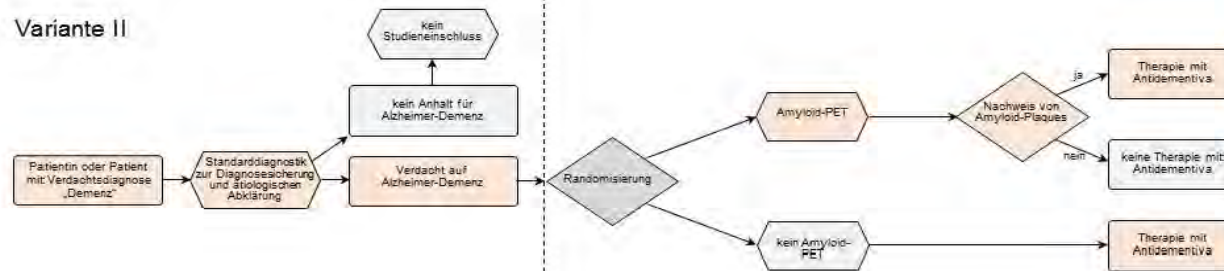
Auswahl Patienten

Studie

Variante I



Variante II



Stand: 19.03.2019

2. Koordinationsgruppe: Variante III (Erweiterung der Variante II des G-BA Vorschlags zum Studiendesign)

Auswahl Patienten

Legende:
 Rot: Vorschlag per Design
 Blau: Studiendaten
 Grau: epidemiologische Daten oder Annahmen

Gesamtzahl Demenz-Fälle:
316.900 /a

Patientin oder Patient mit Verdachtsdiagnose „Demenz“

Standarddiagnostik zur Diagnosesicherung und ätiologischen Abklärung

- Ausschluss:**
- Von sicheren Diagnosen einer nicht-AD Demenz
 - Von nicht-Demenz
 - Wenn LP geplant
 - Kontraindikation Antidementiva

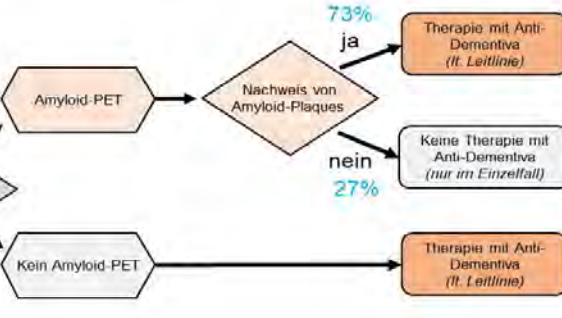
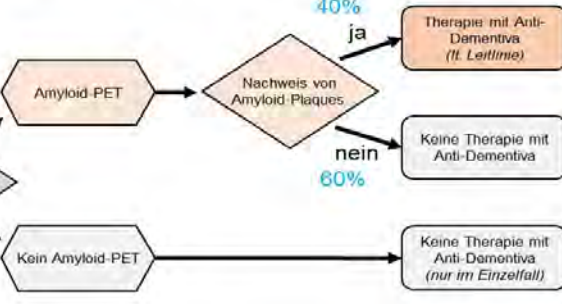
Ausschluss: 193.309/a

Gruppen 1-3:
123.591 /a

„Gruppe 1“
Hinreichender Anhalt für Alzheimer-Demenz
ca. 55%

„Gruppe 2&3“
Kein hinreichender Anhalt für Alzheimer-Demenz und unsichere Diagnose
ca. 45%

Studie



Stand: 19.03.2019

Literaturlisten

Literaturliste der Amyloid-PET Koordinationsgruppe

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Fantoni ER; Chalkidou A; O' Brien JT; Farrar G; Hammers A.
	TI:	A Systematic Review and Aggregated Analysis on the Impact of Amyloid PET Brain Imaging on the Diagnosis, Diagnostic Confidence, and Management of Patients being Evaluated for Alzheimer's Disease.
	SO:	J Alzheimers Dis. 2018;63(2):783-796. doi: 10.3233/JAD-171093.
2	AU:	Kester, M. I.; L. Boelaarts; F. H. Bouwman; R. L. Vogels; E. R. Groot; E. J. van Elk; M. A. Blankenstein; W. M. van der Flier; P. Scheltens
	TI:	Diagnostic impact of CSF biomarkers in a local hospital memory clinic
	SO:	Dement Geriatr Cogn Disord. 2010;29(6):491-7. doi: 10.1159/000313534.
3	AU:	Elias, A.; M. Woodward; C. C. Rowe
	TI:	Management impact of FDG-PET in dementia: results from a tertiary center memory clinic
	SO:	J Alzheimers Dis. 2014;42(3):885-92. doi: 10.3233/JAD-132729.
4	AU:	Shea YF; Barker W; Greig-Gusto MT; Loewenstein DA; Duara R; DeKosky ST.
	TI:	Impact of Amyloid PET Imaging in the Memory Clinic: A Systematic Review and Meta-Analysis.
	SO:	J Alzheimers Dis. 2018;64(1):323-335. doi: 10.3233/JAD-180239.
5	AU:	Motara H; Olusoga T; Russell G; Jamieson S; Ahmed S; Brindle N; Pillai A; Scarsbrook AF; Patel CN; Chowdhury FU
	TI:	Clinical impact and diagnostic accuracy of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) brain imaging in patients with cognitive impairment: a tertiary centre experience in the UK.
	SO:	Clin Radiol. 2017 Jan;72(1):63-73. doi: 10.1016/j.crad.2016.08.003.
6	AU:	Zwan, M. D.; F. H. Bouwman; E. Konijnenberg; W. M. van der Flier; A. A. Lammertsma; F. R. Verhey; P. Aalten; B. N. van Berckel; P. Scheltens
	TI:	Diagnostic impact of [(18)F]flutemetamol PET in early-onset dementia
	SO:	Alzheimers Res Ther. 2017 Jan 17;9(1):2. doi: 10.1186/s13195-016-0228-4.
7	AU:	Elise Mansfield; Natasha Noble; Rob Sanson-Fisher; Danielle Mazza; Jamie Bryant
	TI:	Primary Care Physicians' Perceived Barriers to Optimal Dementia Care: A Systematic Review.
	SO:	Gerontologist. 2018 Jun 25. doi: 10.1093/geront/gny067.
8	AU:	DGN and DGPPN
	TI:	S3 Leitlinien Demenzen
	SO:	http://www.dgn.org/leitlinien/3176-leitlinie-diagnose-und-therapie-von-demenzen-2016 .
9	AU:	Sevigny J; Suhy J; Chiao P; Chen T; Klein G; Purcell D; Oh J; Verma A; Sampat M; Barakos J.

31

Stand: 19.03.2019

	TI:	Amyloid PET Screening for Enrichment of Early-Stage Alzheimer Disease Clinical Trials: Experience in a Phase 1b Clinical Trial.
	SO:	Alzheimer Dis Assoc Disord. 2016 Jan-Mar;30(1):1-7. doi: 10.1097/WAD.0000000000000144.
10	AU:	Falahati, F.; S. M. Fereshtehnejad; D. Religa; L. O. Wahlund; E. Westman; M. Eriksdotter
	TI:	The use of MRI, CT and lumbar puncture in dementia diagnostics: data from the SveDem Registry.
	SO:	Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;39(1-2):81-91. doi: 10.1159/000366194.
11	AU:	Spies PE; Slats D; Ramakers I; Verhey FR; Olde Rikkert MG.
	TI:	Experiences with cerebrospinal fluid analysis in Dutch memory clinics.
	SO:	Eur J Neurol. 2011 Jul;18(7):1014-6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03222.x.
12	AU:	Barreras P; Benavides DR; Barreras JF; Pardo CA; Jani A; Faigle R; Bahouth MN.
	TI:	A dedicated lumbar puncture clinic: performance and short-term patient outcomes.
	SO:	J Neurol. 2017 Oct;264(10):2075-2080. doi: 10.1007/s00415-017-8597-6.
13	AU:	Michalowsky B; Flessa S; Hertel J; Goetz O; Hoffmann W; Teipel S; Kilimann I.
	TI:	Cost of diagnosing dementia in a German memory clinic.
	SO:	Alzheimers Res Ther. 2017 Aug 22;9(1):65. doi: 10.1186/s13195-017-0290-6.
14	AU:	Duits F. H.; P. Martinez-Lage; C. Paquet; S. Engelborghs; A. Lleo; L. Hausner; J. L. Molinuevo; E. Stomrud; L. Farotti; I. Ramakers; M. Tsolaki; C. Skarsgard; R. Astrand; A. Wallin; M. Vyhnaek; M. Holmber-Clausen; O. V. Forlenza; L. Ghezzi; M. Ingelsson; E. I. Hoff; G. Roks; A. de Mendonca; J. M. Papma; A. Izagirre; M. Taga; H. Struyfs; D. A. Alcolea; L. Frolich; M. Balasa; L. Minthon; J. W. R. Twisk; S. Persson; H. Zetterberg; W. M. van der Flier; C. E. Teunissen; P. Scheltens and K. Blennow
	TI:	Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study
	SO:	Alzheimers Dement. 2016 Feb;12(2):154-163. doi: 10.1016/j.jalz.2015.08.003.
15	AU:	Naylor M. D.; J. H. Karlawish; S. E. Arnold; A. S. Khachaturian; Z. S. Khachaturian; V. M. Lee; M. Baumgart; S. Banerjee; C. Beck; K. Blennow; R. Brookmeyer; K. R. Brunden; K. C. Buckwalter; M. Comer; K. Covinsky; L. F. Feinberg; G. Frisoni; C. Green; R. M. Guimaraes; L. P. Gwyther; F. F. Hefti; M. Hutton; C. Kawas; D. M. Kent; L. Kuller; K. M. Langa; R. W. Mahley; K. Maslow; C. L. Masters; D. E. Meier; P. J. Neumann; S. M. Paul; R. C. Petersen; M. A. Sager; M. Sano; D. Schenk; H. Soares; R. A. Sperling; S. M. Stahl; V. van Deerlin; Y. Stern; D. Weir; D. A. Wolk and J. Q. Trojanowski
	TI:	Advancing Alzheimer's disease diagnosis, treatment, and care: recommendations from the Ware Invitational Summit.
	SO:	Alzheimers Dement. 2012 Sep;8(5):445-52. doi: 10.1016/j.jalz.2012.08.001.
16	AU:	Phelan EA, Borson S, Grothaus L, Balch S, Larson EB.
	TI:	Association of incident dementia with hospitalizations.
	SO:	JAMA. 2012 Jan 11;307(2):165-72. doi: 10.1001/jama.2011.1964.

Stand: 19.03.2019

17	AU:	Carswell CJ; Win Z; Muckle K; Kennedy A; Waldman A; Dawe G; Barwick TD; Khan S; Malhotra PA; Perry RJ.
	TI:	Clinical utility of amyloid PET imaging with (18)F-florbetapir: a retrospective study of 100 patients.
	SO:	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Mar;89(3):294-299. doi: 10.1136/jnnp-2017-316194.
18	AU:	Grundman M.; M. J. Pontecorvo; S. P. Salloway; P. M. Doraiswamy; A. S. Fleisher; C. H. Sadowsky; A. K. Nair; A. Siderowf; M. Lu; A. K. Arora; A. Agbulos; M. L. Flitter; M. J. Krautkramer; K. Sarsour; D. M. Skovronsky; M. A. Mintun and A. S. Group
	TI:	Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline.
	SO:	Alzheimer Dis Assoc Disord. 2013 Jan-Mar;27(1):4-15. doi: 10.1097/WAD.0b013e318279d02a.
19	AU:	Michalowsky B.; T. Eichler; J. R. Thyrian; J. Hertel; D. Wucherer; W. Hoffmann and S. Flessa
	TI:	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?
	SO:	Int Psychogeriatr. 2016 Mar;28(3):359-69. doi: 10.1017/S1041610215001453.
20	AU:	Deutsche Alzheimer Gesellschaft
	TI:	Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen
	SO:	Deutsche Alzheimer Gesellschaft, Informationsblatt „Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen“ https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf (Zugriff: 19 November 2018)
21	AU:	Coley N, Andrieu S, Jaros M, Weiner M, Cedarbaum J, Vellas B.
	TI:	Suitability of the Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes as a single primary endpoint for Alzheimer's disease trials.
	SO:	Alzheimers Dement. 2011 Nov;7(6):602-610.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2011.01.005.
22	AU:	Wessels AM, Dowsett SA, Sims JR.
	TI:	Detecting Treatment Group Differences in Alzheimer's Disease Clinical Trials: A Comparison of Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale (ADAS-Cog) and the Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SB).
	SO:	J Prev Alzheimers Dis. 2018;5(1):15-20. doi: 10.14283/jpad.2018.2.
23	AU:	Geschke K, Fellgiebel A, Laux N, Schermuly I, Scheurich A.
	TI:	Quality of life in dementia: impact of cognition and insight on applicability of the SF-36.
	SO:	Am J Geriatr Psychiatry. 2013 Jul;21(7):646-54. doi: 10.1016/j.jagp.2012.12.014.

Stand: 19.03.2019

Literaturliste der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	Kessler J, Kloeters S, Feldmann L, Surrey M
	TI:	Alzheimer'Disease Assessment Scale (ADAS). In: Handbuch neuropsychologischer Testverfahren.
	SO:	Hogrefe-Verlag, in press
	AU:	Kessler J, Calabrese P, Kalbe E, and Berger F.
	TI:	DemTect: Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik.
	SO:	Psycho, 26: 243-347, 2000
	AU:	Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L.
	TI:	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease.
	SO:	Neurology. 1991 Apr;41(4):479-86.
	AU:	Satzger W1, Hampel H, Padberg F, Bürger K, Nolde T, Ingrassia G, Engel RR.
	TI:	Practical application of the CERAD test battery as a neuropsychological dementia screening test
	SO:	Nervenarzt. 2001 Mar;72(3):196-203.
	AU:	Hindmarch, I., Lehfeld, H., Jongh, P. D., Erzigkeit, H.
	TI:	The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL)
	SO:	Dement Geriatr Cogn Disord. 1998;9 Suppl 2:20-6.
	AU:	Lawton, MP, Brody, EM
	TI:	Assessment of older people: self- maintaining and instrumental activities of daily living
	SO:	Gerontologist. 1969 Autumn;9(3):179-86.
	AU:	van der Flier WM, Scheltens P.
	TI:	Epidemiology and risk factors of dementia
	SO:	J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76(Suppl V):v45-v52.

A-9.1.3 Kostentragung der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobungsstudie

Das antragstellende Unternehmen hat im Rahmen seines Antrags auf Erprobung gemäß der zu diesem Zeitpunkt gültigen Regelungen des § 137e Abs. 7 SGB V die Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach für die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung in angemessenem Umfang (Overheadkosten) erklärt.

Mit der im Kapitel A-9.1 aufgeführten Bekanntmachung vom 11. Oktober 2018 (veröffentlicht am 15. Oktober 2018) hat der G-BA auf der Grundlage der zu diesem Zeitpunkt gültigen Regelungen seiner VerfO weitere Medizinproduktehersteller und solche Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, aufgefordert, sich bei Interesse an der Beteiligung an einer Erprobung zu melden und eine Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach abzugeben.

Es sind drei weitere Meldungen beim G-BA eingegangen und der UA MB hat in seiner Sitzung am 13. Dezember 2018 für jedes der vier Unternehmen einen Kostenteil von 25 Prozent der Overheadkosten der geplanten Erprobungsstudie bestimmt. Den Unternehmen wurde mit Schreiben vom 3. Januar 2019 Gelegenheit gegeben, einen Antrag auf Ermäßigung des Kostenanteils nach Abschnitt III der zu diesem Zeitpunkt gültigen KostO des G-BA zu stellen. Es sind keine Anträge auf Minderung des Kostenanteils für die Overheadkosten der Erprobungsstudie eingegangen.

A-9.2 Expertengespräch

Am 14. März 2019 wurde ein Expertengespräch durchgeführt, für dessen Vorbereitung ein Fragenkatalog an die Experten übermittelt wurde.

Am Gespräch nahmen Vertreter des Instituts für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBI), des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) teil, welche zu einer externen „Amyloid-PET Koordinationsgruppe“ gehören und den Fragenkatalog im Vorfeld zur Expertenbefragung schriftlich beantwortet haben (s. Kapitel A-9.2.1).

Darüber hinaus nahmen Vertreter der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), der Hirnliga e. V. sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) teil.

Vom Expertengespräch wurde ein Wortprotokoll erstellt (s. Kapitel A-9.2.2).

A-9.2.1 Schriftliche Beantwortung der Fragen zum Expertengespräch

Amyloid-PET Koordinationsgruppe – Antworten zu Fragen für das Expertengespräch beim G-BA (14.3.2019)

Stand: 11.03.2019

Fragen für ein Expertengespräch Erprobungs-Richtlinie Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie

Fragenkatalog	Antworten
<p>Population</p> <p>Für die korrekte Definition einer für die Erprobungsstudie nach §137e SGB V in Frage kommenden Studienpopulation benötigt der G-BA weitergehende Informationen in Bezug auf die Art der diagnostischen Abklärung, die diese Patientinnen und Patienten derzeit durchlaufen und für die die Amyloid-PET eine ergänzende oder auch ersetzende Maßnahme darstellen könnte. Der G-BA hat hierzu folgende Fragen:</p>	
<p>1. Schildern Sie bitte den typischen Ablauf einer Demenz-Diagnostik von der Erstvorstellung einer Patientin oder eines Patienten bis zur endgültigen Diagnosestellung und Therapieentscheidung. Bitte gehen Sie dabei auch auf die daran beteiligten Leistungserbringer, Fachdisziplinen und die durchgeführten Untersuchungsmethoden ein.</p>	<p>In der Versorgung:</p> <p><u>Hausarzt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese und Fremdanamnese ergibt Verdacht auf kognitive Probleme → Überweisung zum Facharzt (Neurologie, Psychiatrie, Nervenarzt oder Memory Klinik) <p><u>Facharzt (Neurologie, Psychiatrie, Nervenarzt oder Memory Klinik)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese, Fremdanamnese • Körperliche Untersuchung • Screeningtestung (MMSE, DEMTec) und ausführliche Testung (CERAD-Batterie, meist nur Memory Klinik) • Blutentnahme (BB, Lebertransaminasen, Vit. B12, Folsäure, Retentionsparameter, TSH) • Kranielle Bildgebung (MRT oder CT)

	<p><u>Diagnose Demenz vom Alzheimer Typ, sicher:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Medikationsmanagement <p>Leistungen, die zumeist nur in einer Memory Clinic/Schwerpunktpraxis zusätzlich angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antidementivverordnung (ggf. nach EKG) • Sozialberatung • Angehörigenberatung/ Verweis auf Angehörigenschulungen • Empfehlung Gedächtnistraining/Rehabilitationssport <p><u>Diagnose unklare Demenz oder eine unsichere Alzheimer Demenz Diagnose:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Überweisung zu Memory Klinik oder (selten) in Facharztpraxis ➔ LP (erfolgt in deutschen Memory-Kliniken im Schnitt bei 21% im ambulanten Setting (Michalowsky et al. 2017) und bis zu 33% der Demenzfälle im stationären Setting (G-DRG Browser 2019, DRG B63Z); in Facharztpraxen in Deutschland wird die LP zur Abklärung einer kognitiven Störung noch seltener durchgeführt. Die Rate liegt bei deutlich unter 1% (Bohlken et al., 2019 in press). ➔ Ausnahmen sind Einzelzentren mit sehr hoher LP-Rate, die aber nicht die Versorgung in der Breite repräsentieren.
<p>2. Welche diagnostischen Schritte führen derzeit zur Diagnose</p> <p>a) einer Demenz?</p> <p>b) einer Demenz vom Alzheimer-Typ?</p>	<p>Demenz ist eine Syndromdiagnose, basierend auf Eigenanamnese und Fremdanamnese und ergänzender kognitiver Testung mit dem Nachweis einer erworbenen alltagsrelevanten Einschränkung kognitiver Leistungen ohne Bewusstseinsstörung und mit mind. 6-monatiger Dauer.</p> <p>Die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ setzt den Ausschluss anderer Demenzursachen sowie zur sicheren Diagnose den Nachweis des Alzheimer-definierenden Biomarkers Amyloid mittels LP oder Amyloid-PET voraus bei bestehendem Demenzsyndrom. Die Rolle der strukturellen</p>

	<p>Bildgebung liegt v.a. im Ausschluss anderer Demenzursachen, zudem dient der Nachweis der Atrophie der Schweregradeinteilung. Aktuelle Diagnosekriterien der NIA-AA definieren MRT-basierte Atrophiemessung als Staging-Biomarker (Jack et al. 2018)</p>
<p>3. Wie häufig kommt es vor, dass nach einer gestellten Diagnose nach einer gewissen Latenz noch weitere Diagnostik oder Änderungen der Diagnose vorgenommen werden?</p>	<p>Die Frage hat zwei Aspekte.</p> <p><u>Der erste Aspekt</u> ist der Einfluss der Amyloid-PET auf die Diagnose und nachfolgende Diagnostik:</p> <p>In der prospektiven klinischen Studie von Pontecorvo et al. (2017) wurde der Einfluss der Amyloid-PET Bildgebung auf verschiedene diagnostische Parameter untersucht. In dieser zweiarmligen Studie erhielten alle Teilnehmer eine Amyloid-PET Untersuchung. Im „Feedback-Arm“ (Informationsgruppe) wurde der amyloid Status unmittelbar nach Vorliegen der Ergebnisse für die diagnostische Einschätzung verwendet. Im „Kontroll-Arm“ (Kontrollgruppe) wurde das Ergebnis der Amyloid-PET nicht für die diagnostische Einschätzung am Baseline genutzt. Die Information über den Amyloid-Status der Kontrollgruppe wurde somit erst im Anschluss an die Nachbeobachtung berücksichtigt.</p> <p>Dabei wurde für die Informationsgruppe 12 Monate nach Amyloid-PET eine geänderte Diagnose in ca. 32% der Fälle festgestellt. In der Kontrollgruppe traten im Verlauf von 12 Monaten ohne Kenntnis des Amyloid-Status signifikant weniger Diagnoseänderungen auf: in 8% der Fälle.</p> <p><u>Der zweite Aspekt</u> ist die Rate von Diagnoseänderungen und nachfolgender Diagnostik bei fehlendem Amyloid-PET Befund bei unklarer Demenz oder unsicherer Alzheimer-Demenzdiagnose. Hierzu liegen unserer Kenntnis nach keine randomisierten Studien vor.</p> <p>In einer prospektiven Beobachtungsstudie an 229 Patienten (Grundman et</p>

	<p>al. 2013), die an US-Amerikanischen Expertenzentren zur Abklärung eines Verdachts auf eine Alzheimer Demenz untersucht wurden und einen hohen Anteil an unklarer Ursache oder unsicherer Diagnose aufwiesen (> 50% der Fälle), führte die Amyloid-PET-Untersuchung zu einer Änderung der Diagnose in über 50% der Fälle, insbesondere bei den Patienten mit initial unklarer oder unsicherer Diagnose (hier lag die Änderungsrate bei über 60%). Gleichzeitig kam es zu einer deutlichen Reduktion der nachfolgenden diagnostischen Maßnahmen gegenüber der initialen Planung nach Vorliegen des PET Befundes mit Reduktionen zwischen 25% für strukturelle Bildgebung (cCT oder cMRT), 29% für Laboruntersuchungen und 65% für neuropsychologische Testungen. Dieser Befund entspricht den Ergebnissen einer retrospektiven Analyse von 100 Patienten mit Verdacht auf eine Alzheimer Krankheit. Bei den Patienten, bei denen keine Amyloid-PET-Bildgebung verfügbar war gab es im Schnitt in der Verlaufsuntersuchung drei nachfolgende, bei denen mit verfügbarem Amyloid-PET-Scan zwei nachfolgende neuropsychologische Testuntersuchungen (Carswell et al. 2018).</p>
<p>Im Einschätzungsverfahren des G-BA wurden von verschiedenen Institutionen Einschätzungen zur Häufigkeit einer Liquorpunktion bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie angegeben. Die Angaben reichten von 21% bis 85%.</p> <p>4. Wie lässt sich diese Diskrepanz Ihrer Meinung nach erklären? Waren hier womöglich unterschiedliche Patientenpopulationen bedacht worden?</p>	<p>Die Diskrepanz spiegelt v.a. das Setting, in dem die Untersuchung durchgeführt wird. Die durchschnittliche Quote von LPs in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky et al. 2017), selbst in expliziten Diagnosestudien des DZNE werden Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht (Jessen et al., 2018).</p> <p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquor-Punktionen (OPS 1-204.2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p>

	<p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere LP-Raten erreichen aufgrund einer anderen Patientenklientel und anderer Routineabläufe, dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>LP-Raten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MCI oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1% (Bohlken et al., 2019 in press).</p>
<p>Aufgrund dieser widersprüchlichen Aussagen bleibt der genaue Stellenwert und die Häufigkeit der Liquorpunktion im Pfad der diagnostischen Abklärung der Patientinnen und Patienten unklar. Der G-BA hat hierzu folgende Fragen:</p>	
<p>5. Gehört die Liquorpunktion zur Standarddiagnostik bei der diagnostischen Abklärung?</p>	<p>LP gehört zur empfohlenen diagnostischen Abklärung bei unklarer Demenz, wird aber in der klinischen Routine selbst an Expertenzentren bzw. in der stationären Versorgung nur in 21% bis 33% der Fälle durchgeführt, in der niedergelassenen Praxen in unter 1% (Bohlken et al, 2019 in press).</p>
<p>6. Mit welcher Zielstellung wird eine Liquorpunktion üblicherweise durchgeführt?</p>	<p>Nachweis von Positivmarkern der Alzheimer Krankheit, insbesondere Abeta 42.</p> <p>In seltenen Fällen: Ausschluss bzw. Nachweis von entzündlichen Veränderungen.</p>
<p>7. Welche Parameter werden dabei regelhaft und welche nur bei bestimmten Verdachtsmomente bestimmt?</p>	<p>Regelhaft bei Demenzabklärung:</p> <p>β-Amyloid 1-42, Ratio β-Amyloid 1-40/1-42, Tau und Phospho-Tau</p> <p>➔ ätiologische Einordnung der Demenzursache, aber auch der differentialdiagnostischen Betrachtung einer Kognitionsstörung, insbesondere wenn zusätzlich weitere neurologische Symptome</p>

	<p>auftreten. Die o.g. Positivmarker der Alzheimer Krankheit kommen vor allem bei unklarer Demenzursache bzw. beim Verdacht auf eine atypische Alzheimer Krankheit – d.h. mit untypischer Symptomatik – zum Einsatz.</p> <p>In besonderen Fällen:</p> <p>Zellzahl (insbesondere Gesamtzahl und Verteilung der Untergruppen von Leukozyten) und Immunglobuline (im Vergleich zu den im Serum zirkulierenden Immunglobulinen)</p> <p>→ bei Verdacht auf entzündliche Erkrankung</p> <p>oligoklonale Banden, die eine spezifische intrathekale Synthese von Immunglobulinen aufdecken können</p> <p>→ bei Verdacht auf chronisch entzündliche Erkrankungen werden zudem die (z.B. bei Multipler Sklerose).</p> <p>Bakterienkulturen (mit zusätzlichen Blutkulturen); Anfärbung einer Liquorprobe, um bei mikroskopischen Nachweis von Erregern eine erste Einteilung zu ermöglichen (grampositive oder gramnegative Bakterien, Pilze)</p> <p>→ Verdacht auf eine akute entzündliche Erkrankung (z.B. bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis, typischerweise keine Differentialdiagnose zur Demenz).</p> <p>Spezifische Antikörper bzw. DNA-Nachweismethoden (z.B. PCR)</p> <p>→ Verdacht auf virale Erreger wie z.B. bei Herpes-Encephalitis eingesetzt.</p> <p>Spezifische neuronale Antikörper (zumeist mehrere zugleich als sogenannte Panel-Untersuchung), da der Nachweis eines spezifischen Antikörpers Hinweis auf die zugrunde liegende Krebserkrankung geben kann. So ist</p>
--	--

	<p>beispielhaft der Antikörper anti-neuronal nuclear antibody-1 (ANNA1, Anti-Hu) zu über 50% mit einem Bronchialkarzinom vergesellschaftet.</p> <p>→ Bei klinischem bzw. radiologischem Verdacht auf spezielle Sonderformen der Enzephalitiden, wie die limbische Enzephalitis, die auch gehäuft mit Neoplasien als sogenannte paraneoplastische Erkrankung verbunden sind.</p>
<p>8. Für welche Patientinnen und Patienten ist das der Fall (z.B. zur Abklärung bei Verdacht auf entzündliche Ursachen oder auch anderer Demenzformen)?</p>	<p>Siehe Antwort zu Frage 7.</p>
<p>9. Wann (nach welcher vorangehenden Standarddiagnostik) wird Liquorpunktion durchgeführt?</p>	<p>LP kommt wie o.g. am Ende der diagnostischen Kaskade, nach struktureller Bildgebung und Blutentnahme (auch nach vorherige Bestimmung der Gerinnungsparameter).</p>
<p>10. Wo sehen Sie den Stellenwert der Amyloid-PET im Verhältnis zur Liquorpunktion?</p>	<p>Die Amyloid-PET ist eine <u>direkte</u> Methode zum Nachweis bzw. Ausschluss von Amyloid-Ablagerungen im Gehirn. Die diagnostische Güte der Amyloid-PET wurde in prospektiven neuropathologischen Studien validiert (Sabri et al., 2015; Clark et al., 2011; Curtis et al., 2015). Die Amyloid-PET Untersuchung zeichnet sich durch eine geringere Invasivität aus und geht mit einer geringeren Nebenwirkungsrate und höheren Akzeptanz, aber auch höheren Kosten einher.</p> <p>Die Untersuchung von Amyloid-Biomarkern im CSF ist ein <u>indirekter</u> Nachweis für Amyloid-Ablagerungen im Gehirn. Es besteht keine vergleichbare Validierung in Form von prospektiven pivotalen Histopathologie-Studien. Studien für die Validierung der Liquorparameter beziehen sich auf die post-mortem Bestimmung von Liquorparametern im Vergleich mit den histopathologischen Befunden und sind somit für die Beurteilung der neuropathologischen Validität des in vivo Befundes nur eingeschränkt aussagefähig (Strozyk et al., 2003; Engelborghs et al., 2007). Die methodische Durchführung in der klinischen Routine (unter anderem</p>

	<p>die Aufarbeitung der CSF Proben) ist trotz großer Anstrengungen immer noch nicht vergleichbar standardisiert. So kann es teilweise zu starken Abweichungen zwischen einzelnen Laboren oder auch in longitudinalen Studien kommen (Mattsson et al. 2013). Die Biomarkerkonzentration im CSF kann zudem auch circadianen Schwankungen unterliegen.</p> <p>Eine Konkordanz zwischen der Amyloid-PET und CSF Amyloid-Biomarkern liegt in ~90% der Fälle vor (Blennow et al., 2015; Toledo et al. 2015).</p>
11. Wäre in der künftigen Versorgung die Amyloid-PET der invasiven Liquorpunktion vorzuschalten?	<p>Primär sollte die Amyloid-PET bei der Abklärung unklarer Demenzfälle in der zukünftigen Versorgung der invasiven Liquorpunktion vorgezogen werden. Die Vorzüge der Amyloid-PET, nämlich der direkte Nachweis der Pathologie mit einer systematisch nachgewiesenen hohen diagnostischen Güte, eine geringere Invasivität, geringere Nebenwirkungsrate und höhere Akzeptanz begründet diese Sequenz.</p> <p>In bestimmten Fällen (siehe Frage 7), beispielsweise bei Verdacht auf entzündliche Erkrankung, könnte allerdings eine LP vorzuziehen sein.</p>
12. Könnte nach Ihrer Einschätzung bei einer bestimmten Patientengruppe die Durchführung einer Amyloid-PET die Durchführung einer Liquorpunktion ersetzen?	<p>Bei Patienten mit unklarer Demenzdiagnose oder unsicherer Diagnose einer AD ist die Amyloid-PET der LP mindestens gleichwertig und ersetzt eine LP.</p>
13. Wie schätzen Sie die diagnostische Genauigkeit einer Amyloid-PET im Vergleich zur Liquorpunktion ein?	<p>Amyloid-PET hat eine der Liquorpunktion mindestens gleichwertige diagnostische Aussage (Palmquist et al., 2015; Blennow et al. 2015; Toledo et al., 2015) bei geringerer Invasivität, geringerer Nebenwirkungsrate und höherer Akzeptanz.</p>
14. Würde der Ausschluss von Personen mit (zeitnah geplanter) Liquorpunktion die Rekrutierung für die Erprobungsstudie nach §137e SGB V aufgrund mangelnder in Frage kommender Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer gefährden?	<p>Aufgrund der in der Versorgung geringen Rate von LPs (mit Ausnahme von Einzelzentren mit Versorgung von speziellen Patientenkohorten) würde der Ausschluss von Patienten, bei denen eine LP indiziert und durchgeführt wird, die Rekrutierung für die vorgeschlagene Erprobungsstudie nicht gefährden.</p>

<p>Laut Antragsteller soll das Amyloid-PET zum Einsatz kommen bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie. In der S3-Leitlinie „Demenzen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde aus dem Jahr 2016 gibt es an mehreren Stellen Ausführungen zu „klinisch unklaren Fällen“.</p>	
<p>15. Welche Fälle sind hierunter zu verstehen und bis zu welchem Punkt in der Diagnostik liegt eine derartige Unsicherheit vor?</p> <p>a) Wird die Sicherheit der Diagnosestellung üblicherweise in % ausgedrückt?</p> <p>b) Ist hierfür eine bestimmte Abfolge von diagnostischen Tests (Testbatterie) definiert?</p> <p>c) Wie werden die Unsicherheiten ausgeräumt bzw. welche Unsicherheit wird toleriert?</p> <p>Hintergrund: in die potenzialbegründende Studie von Pontecorvo¹ waren Patienten mit einer Demenz unklarer Ätiologie und mit einer „möglichen“ Alzheimer-Demenz (Wahrscheinlichkeit >15% und Sicherheit <85%) eingeschlossen.</p>	<p>Trotz einer Aufarbeitung nach S3 Leitlinie Demenz (klinische Diagnose, exklusive LP & PET), verbleiben Demenzfälle mit einer unsicheren Diagnose.</p> <p>a) Eine unsichere Diagnose basiert auf der Einschätzung des behandelnden Arztes. In der IDEAS-Studie wird hierzu die binäre Entscheidung sichere /unsichere Diagnose benutzt, in der Pontecorvo- und in der Grundman-Studie wurde eine Sicherheit <85% verwendet (Pontecorvo et al., 2017; Grundman et al. 2013). Die binäre Einschätzung des Arztes erscheint in der Versorgungsstudie praktikabler als eine Graduierung nach %. Aber auch letzteres wäre möglich, einer Orientierung an <85% wäre dann plausibel.</p> <p>b) Die Abfolge der diagnostischen Tests ist oben beschrieben (s. Frage 1). Die Unsicherheit liegt bis zum Ende der Kaskade vor.</p> <p>c) Werden keine Biomarker eingesetzt, kann derzeit die Unsicherheit der Diagnose nur durch Beobachtung des weiteren Krankheitsverlaufs und mit zunehmender Verschlechterung und Eindeutigkeit des Krankheitsbildes ausgeräumt werden („watch and wait“). Eine Unsicherheit der Diagnose von bis zu 15% wird in</p>

¹ Pontecorvo, M. J., A. Siderowf, B. Dubois, P. M. Doraiswamy, G. B. Frisoni, M. Grundman, F. Nobili, C. H. Sadowsky, S. Salloway, A. K. Arora, A. Chevrette, W. Deberdt, G. Dell'Agnello, M. Flitter, N. Galante, M. J. Lowrey, M. Lu, A. McGeehan, M. D. Devous, Sr. and M. A. Mintun (2017). "Effectiveness of Florbetapir PET Imaging in Changing Patient Management." *Dement Geriatr Cogn Disord* **44**(3-4): 129-143.

	<p>bisherigen Studien toleriert (s. Studien von Pontecorvo et al., 2017; Grundman et al., 2013).</p>
<p>16. Im Hinblick auf die Diagnostik, die die Patienten durchlaufen haben sollen: wie wird zwischen „sichere AD-Diagnose“, „kein sicherer Hinweis auf AD“ bzw. „unklare Demenz“ unterschieden?</p>	<p><u>Sichere AD-Demenz Diagnose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> → In der Versorgung: der Arzt ist sich sicher, dass die Demenz auf einer AD beruht → Forschungskriterien: Nachweis von Abeta42 im Liquor oder Amyloid in der PET + Demenzsyndrom <p><u>Kein sicherer Hinweis auf AD-Demenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> → Demenzsyndrom + Negativbefund bezügl. Abeta42 oder Amyloid-PET <p><u>Unklare Demenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> → Arzt stellt die Diagnose einer „unklaren Demenz“, ICD10 F03. Dies ist mit Abstand die häufigste Diagnose in der Versorgung in Deutschland. Nach Daten der GKV erhielten in rein hausärztlicher Behandlung bis zu zwei Drittel eine sonstige unspezifische Demenzdiagnose (66,9%). Bei rein fachärztlicher Behandlung lag dieser Anteil bei knapp 30% und bei ca. 17% bei gemeinsamer haus- und fachärztlicher Behandlung (Schulz et al., 2014). Neuere Daten zeigen 44% der Fälle mit unklarer Demenzdiagnose in den GKV-Daten von 2011 (Schulz et al., 2015).
<p>17. Welche Patientinnen und Patienten profitieren aus Ihrer Sicht von einer zusätzlichen Möglichkeit der Diagnostik durch die Amyloid-PET?</p> <p>a) Erscheint Ihnen eine Einschränkung auf Personen mit Demenz unklarer Ätiologie, aber möglicher Alzheimer-Demenz, sinnvoll?</p>	<p>a) Ja, Einschränkung auf Personen ist sinnvoll, die eine Diagnose Demenz unklarer Ätiologie bzw. unsichere AD-Demenz Diagnose erhalten haben.</p>

<p>b) Erscheint Ihnen eine Einschränkung auf leichte bis mittelgradige Demenz und der Ausschluss von Personen mit schwerer Demenz sinnvoll?</p> <p>c) Sollte die Studienpopulation auf Personen eingeschränkt werden, bei denen sich aus einem Amyloid-PET Managementkonsequenzen ergeben? Wenn ja: bitte benennen Sie mögliche Konsequenzen (z.B. Gabe/Weglassen einer Alzheimer-Demenz-spezifischen Medikation)?</p>	<p>b) Ja, Einschränkung auf leichte bis mittelgradige Demenz erscheint sinnvoll.</p> <p>c) Bei der o.g. Gruppe (a) + b)) ergeben sich Managementkonsequenzen aus der Amyloid-PET, inkl. Änderung der Diagnose, Gabe von Antidementiva, Unterlassung weiterer diagnostischer Maßnahmen, Zugang zu sozialen Unterstützungsleistungen.</p>
<p>Intervention, Vergleichsintervention</p> <p>Die Erprobungsstudie gemäß §137e sieht derzeit bei Patientinnen und Patienten mit positivem Amyloid-PET-Befund die Gabe von AD-spezifischen Antidementiva vor.</p>	
<p>18. Bitte legen Sie dar, worin sich das therapeutische Vorgehen – abgesehen von einer antidementiven Arzneimitteltherapie - bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ im Vergleich zu einer Demenz anderer Ätiologie unterscheidet.</p>	<p>Die Behandlung von Demenzerkrankungen erfolgt heute multimodal. Im Falle der Alzheimer Demenz gibt es eine spezifische antidementive Pharmakotherapie. Sollte eine Alzheimer Krankheit mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen sein, bestünde auch die Indikation zur weiterführenden Abklärung zum Auffinden sekundärer Demenzursachen. Hierzu zählen z. B. eine cerebrovaskuläre Erkrankung, aber auch metabolische oder entzündliche Erkrankungen, die eine spezifische Behandlung nach sich ziehen würden (pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen).</p> <p>Der Ausschluss einer Alzheimer Krankheit hat somit Auswirkungen auf die weitere Diagnostik und Behandlung. Umgekehrt hat der Nachweis einer Alzheimer Krankheit als Ergebnis eine Erhöhung der diagnostischen Sicherheit. In Studien wurde gezeigt, dass die Erhöhung der diagnostischen Sicherheit allein bereits zu einem effektiveren klinischen Management und</p>

	<p>einer besser definierten Versorgungs- und Pflegeplanung beiträgt (Naylor et al. 2012). Auch trägt sie zu einer Verbesserung versorgungsrelevanter Outcomes bei, die in Hospitalisierungen oder Aufnahmen in Notaufnahmen erfasst wurde (Phelan et al. 2012) sowie die Durchführung weiterer Diagnostik im Verlauf vermeidet, wie MRT, Neuropsychologie, Liquorpunktion oder FDG-PET, was zu unnötiger Belastung der Patienten und zu Kosten führt (Carswell et al. 2018, Grundman et al 2013).</p> <p>Das therapeutische Vorgehen bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ beinhaltet zudem die Behandlung von psychiatrischen Beschwerden, die insbesondere mit der Alzheimer Demenz einhergehen (im Unterschied zu anderen Demenzformen). Hierzu zählen insbesondere Angst, Depression und Affektlabilität. Bei einer Alzheimer Krankheit als Grunderkrankung ist die betreffende psychopharmakologische Behandlung anders auszuwählen und zu dosieren als bei einer reinen Depression oder Angststörung ohne AD (niedrigere Dosis, langsamere Steigerung, andere Präparate).</p>
Endpunkte	
19. Welche Endpunkte würden Sie für sinnvoll erachten? Beachten Sie dabei, dass es sich dabei um patientenrelevante Endpunkte gemäß der VerFO des G-BA handeln muss.	<p>Primär: Dauer stationärer Aufenthalte zur Erfassung der Morbidität (somit als patientenrelevanter Endpunkt gem. VerFO des G-BA)</p> <p>Dies sehen wir als geeignete quantitative Operationalisierung des binären Endpunktes SUE an (SUE: jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat). Der weitaus größte Anteil zu erwartender SUE im Studienkollektiv wird aufgrund einer erforderlichen Hospitalisierung oder deren Verlängerung gegeben sein. Die beiden Endpunkte SUE und Dauer stationärer Aufenthalte hängen somit eng miteinander zusammen und sind geeignet zur Erfassung</p>

	<p>der Morbidität. Vorüberlegungen zur Fallzahlplanung zeigen jedoch, dass unter realistischen Annahmen die stationäre Liegedauer eher zu machbaren Fallzahlen führt.</p> <p>Sekundär: Kognitive Endpunkte (siehe Frage 20. und 21.), Mortalität, ADCS-ADL für alltagspraktische Fähigkeiten, eine Skala für Lebensqualität, eine Skala zur Erfassung von Angst und Depression, u.a. (wie in der primären Stellungnahme zum Fragenkatalog benannt).</p>
<p>20. Halten Sie ein Studiendesign mit den koprimären Endpunkten SUE (testen auf Überlegenheit) und kognitiven Fähigkeiten (testen auf Nichtunterlegenheit) für sinnvoll?“</p>	<p>Wir stimmen zu, dass der kombinierte Nachweis von Überlegenheit bzgl. SUE und von Nichtunterlegenheit bzgl. kognitiver Fähigkeiten grundsätzlich wünschenswert wäre. Dennoch halten wir es nicht für sinnvoll, diesen kombinierten Nachweis als primäre Fragestellung im Studiendesign abzubilden, bzw. sehen Diskussionsbedarf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zum Endpunkt stationäre Liegedauer vs. SUE siehe Frage 19. 2. Inhaltliche Aspekte: Falls die Studie einen Vorteil der Amyloid-PET bzgl. der Liegedauer/SUE statistisch signifikant nachweist, zugleich kein Nachteil bzgl. der kognitiven Leistungsfähigkeit ersichtlich ist, ohne dass jedoch die Nichtunterlegenheit statistisch signifikant nachgewiesen ist, so würden wir jedenfalls in der Summe dennoch den Amyloid-PET-Arm als überlegen ansehen. Wir würden daher dazu neigen, die kognitive Leistungsfähigkeit als sekundären Endpunkt zu betrachten. Zu diskutieren wäre das Nutzen-Risiko-Verhältnis, falls sich Überlegenheit bzgl. der Liegedauer bei gleichzeitiger Unterlegenheit bzgl. der kognitiven Leistungsfähigkeit ergäbe. 3. Aspekte der Machbarkeit: Der confirmatorische Nachweis zweier statt nur einer von zwei Hypothesen verlangt höhere Fallzahlen, und der statistische Nachweis von Nichtunterlegenheit, wenn er unter realistischen Annahmen geführt werden soll, verlangt

Amyloid-PET Koordinationsgruppe – Antworten zu Fragen für das Expertengespräch beim G-BA (14.3.2019)

Stand: 11.03.2019

	typischerweise für sich genommen eher hohe Fallzahlen. In der Summe wären, abhängig von den für die Fallzahlberechnung zugrunde gelegten Annahmen, nach unserer Einschätzung die erforderlichen Fallzahlen voraussichtlich nicht realisierbar.
21. Können Sie geeignete (validierte) Erhebungsinstrumente für den Endpunkt „kognitive Fähigkeiten“ benennen?	CDR-SB, ADAScog; (CERAD hat bisher keinen für klinische Studien etablierten Summenscore)
Beobachtungszeitraum	
22. Welchen Nachbeobachtungszeitraum halten Sie für angemessen? In den Einschätzungen wurde sowohl 18 als auch 24 Monate (ab Amyloid-PET) vorgeschlagen.	18 Monate werden als angemessen für einen Nachbeobachtungszeitraum erachtet. Vorüberlegungen zur Fallzahlplanung zeigen, dass eine längere Nachbeobachtungsdauer (24 Monate) zu einer gewissen Reduktion der Fallzahlen führen würde.

Literatur zu den Fragen für ein Expertengespräch - Erprobungs-Richtlinie Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie

- Blennow K, Mattsson N, Schöll M, Hansson O, Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. Trends Pharmacol Sci. 2015 May;36(5):297-309. doi: 10.1016/j.tips.2015.03.002.
- Bohlken et al. JAD in press
- Carswell CJ; Win Z; Muckle K; Kennedy A; Waldman A; Dawe G; Barwick TD; Khan S; Malhotra PA; Perry RJ. Clinical utility of amyloid PET imaging with (18)F-florbetapir: a retrospective study of 100 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Mar;89(3):294-299. doi: 10.1136/jnnp-2017-316194.
- Clark, C. M., J. A. Schneider, B. J. Bedell, T. G. Beach, W. B. Bilker, M. A. Mintun, M. J. Pontecorvo, F. Hefti, A. P. Carpenter, M. L. Flitter, M. J. Krautkramer, H. F. Kung, R. E. Coleman, P. M. Doraiswamy, A. S. Fleisher, M. N. Sabbagh, C. H. Sadowsky, E. P. Reiman, S. P. Zehntner, D. M. Skovronsky and A. A. S. Group (2011). "Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology." JAMA 305(3): 275-283.
- Curtis, C., J. E. Gamez, U. Singh, C. H. Sadowsky, T. Villena, M. N. Sabbagh, T. G. Beach, R. Duara, A. S. Fleisher, K. A. Frey, Z. Walker, A. Hunjan, C. Holmes, Y. M. Escovar, C. X. Vera, M. E. Agronin, J. Ross, A. Bozoki, M. Akinola, J. Shi, R. Vandenberghe, M. D. Ikonovic, P. F. Sherwin, I. D. Grachev, G. Farrar, A. P. Smith, C. J. Buckley, R. McLain and S. Salloway (2015). "Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density." JAMA Neurol 72(3): 287-294.
- Engelborghs S, Sleegers K, Cras P, Brouwers N, Serneels S, De Leenheir E, Martin JJ, Vanmechelen E, Van Broeckhoven C, De Deyn PP. No association of CSF biomarkers with APOEepsilon4, plaque and tangle burden in definite Alzheimer's disease. Brain. 2007 Sep;130(Pt 9):2320-6. Epub 2007 Jun 22.
- Grundman, M., M. J. Pontecorvo, S. P. Salloway, P. M. Doraiswamy, A. S. Fleisher, C. H. Sadowsky, A. K. Nair, A. Siderowf, M. Lu, A. K. Arora, A. Agbulos, M. L. Flitter, M. J. Krautkramer, K. Sarsour, D. M. Skovronsky, M. A. Mintun and A. S. Group (2013). "Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline." Alzheimer Dis Assoc Disord 27(1): 4-15.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018 Apr;14(4):535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.

- Jessen F, Spottke A, Boecker H, Brosseron F, Buerger K, Catak C, Fließbach K, Franke C, Fuentes M, Heneka MT, Janowitz D, Kilimann I, Laske C, Menne F, Nestor P, Peters O, Priller J, Pross V, Ramirez A, Schneider A, Speck O, Spruth EJ, Teipel S, Vukovich R, Westerteicher C, Wiltfang J, Wolfsgruber S, Wagner M, Düzel E. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res Ther.* 2018 Feb 7;10(1):15. doi: 10.1186/s13195-017-0314-2.
- Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Carrillo MC, Collins S, Chalbot S, Cutler N, Dufour-Rainfray D, Fagan AM, Heegaard NH, Robin Hsiung GY, Hyman B, Iqbal K, Kaeser SA, Lachno DR, Lleó A, Lewczuk P, Molinuevo JL, Parchi P, Regeniter A, Rissman RA, Rosenmann H, Sancesario G, Schröder J, Shaw LM, Teunissen CE, Trojanowski JQ, Vanderstichele H, Vandijck M, Verbeek MM, Zetterberg H, Blennow K; Alzheimer's Association QC Program Work Group. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers Dement.* 2013 May;9(3):251-61. doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.010.
- Michalowsky B; Flessa S; Hertel J; Goetz O; Hoffmann W; Teipel S; Kilimann I. Cost of diagnosing dementia in a German memory clinic. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Aug 22;9(1):65. doi: 10.1186/s13195-017-0290-6.
- Naylor, M. D., J. H. Karlawish, S. E. Arnold, A. S. Khachaturian, Z. S. Khachaturian, V. M. Lee, M. Baumgart, S. Banerjee, C. Beck, K. Blennow, R. Brookmeyer, K. R. Brunden, K. C. Buckwalter, M. Comer, K. Covinsky, L. F. Feinberg, G. Frisoni, C. Green, R. M. Guimarães, L. P. Gwyther, F. F. Hefti, M. Hutton, C. Kawas, D. M. Kent, L. Kuller, K. M. Langa, R. W. Mahley, K. Maslow, C. L. Masters, D. E. Meier, P. J. Neumann, S. M. Paul, R. C. Petersen, M. A. Sager, M. Sano, D. Schenk, H. Soares, R. A. Sperling, S. M. Stahl, V. van Deerlin, Y. Stern, D. Weir, D. A. Wolk and J. Q. Trojanowski (2012). "Advancing Alzheimer's disease diagnosis, treatment, and care: recommendations from the Ware Invitational Summit." *Alzheimers Dement* 8(5): 445-452.
- Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, Johansson P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Minthon L, Blennow K, Olsson M, Hansson O; Swedish BioFINDER Study Group. Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. *Neurology.* 2015 Oct 6;85(14):1240-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001991.
- Phelan EA, Borson S, Grothaus L, Balch S, Larson EB. Association of incident dementia with hospitalizations. *JAMA.* 2012 Jan 11;307(2):165-72. doi: 10.1001/jama.2011.1964.
- Pontecorvo, M. J., A. Siderowf, B. Dubois, P. M. Doraiswamy, G. B. Frisoni, M. Grundman, F. Nobili, C. H. Sadowsky, S. Salloway, A. K. Arora, A. Chevrette, W. Deberdt, G. Dell'Agnello, M. Flitter, N. Galante, M. J. Lowrey, M. Lu, A. McGeehan, M. D. Devous, Sr. and M. A. Mintun (2017). "Effectiveness of Florbetapir PET Imaging in Changing Patient Management." *Dement Geriatr Cogn Disord* 44(3-4): 129-143.
- Sabri, O., M. N. Sabbagh, J. Seibyl, H. Barthel, H. Akatsu, Y. Ouchi, K. Senda, S. Murayama, K. Ishii, M. Takao, T. G. Beach, C. C. Rowe, J. B. Leverenz, B. Ghetti, J. W. Ironside, A. M. Catafau, A. W. Stephens, A. Mueller, N. Koglin, A. Hoffmann, K. Roth, C. Reininger, W. J.

Amyloid-PET Koordinationsgruppe – Antworten zu Fragen für das Expertengespräch beim G-BA (14.3.2019)

Stand: 11.03.2019

- Schulz-Schaeffer and G. Florbetaben Phase 3 Study (2015). "Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study." *Alzheimers Dement* 11(8): 964-974.
- Schulz Mandy, Bohlken J, Hering R, Bätzing-Feigenbaum J. Diagnostische und therapeutische Leistungsdichte von neu erkrankten, zu Hause lebenden Patienten mit Demenz. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht. Berlin, 2014
 - Schulz Mandy, Bohlken J, Schulz Maik, Hering R, von Stillfried D, Bätzing-Feigenbaum J. Medikamentöse Behandlung von Patienten mit Demenz unter besonderer Berücksichtigung regionaler Versorgungsunterschiede. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/07. Berlin, 2015. Link: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datumsortiert/?tab=6&uid=54>
 - Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):652-6.
 - Toledo JB, Bjerke M, Da X, Landau SM, Foster NL, Jagust W, Jack C Jr, Weiner M, Davatzikos C, Shaw LM, Trojanowski JQ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators. Nonlinear Association Between Cerebrospinal Fluid and Florbetapir F-18 β -Amyloid Measures Across the Spectrum of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2015 May;72(5):571-81. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4829.

A-9.2.2 Wortprotokoll des Expertengesprächs

Expertengespräch



Erprobungs-Richtlinie gem. § 137e SGB V

hier: Amyloid-Positronenemissionstomographie (Amyloid-PET) bei Demenz unklarer Ätiologie

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 14. März 2019
von 14.00 Uhr bis 17.05 Uhr

Moderation: Herr Dr. Sonntag, Geschäftsstelle des G-BA, Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

– Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerin des **Institute of Medical Biometry and Statistics (IMBI)**:

Frau Dr. Erika Graf

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)**:

Herr Prof. Bernd Krause

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)**:

Herr Priv.-Doz. Dr. med. Özgür Onur

Angemeldeter Teilnehmer der **Hirnliga e. V.:**

Herr Prof. Dr. med. Oliver Peters

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Röntgengesellschaft (DRG)**:

Herr Prof. Dr. Marc Schlamann

Angemeldeter Teilnehmer des **Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)**:

Herr Prof. Stefan Teipel

Abkürzungen:

Geschäftsstelle (GS)

Mitglieder der AG137 e/h (AG)

Beginn des Expertengesprächs: 14.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

GS: Wie Sie wissen, hat der G-BA letztes Jahr Beratungen für eine Richtlinie zur Erprobung des Einsatzes des Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie aufgenommen. Dann gehört es sich so, dass bei solcher Aufnahme von Beratungsverfahren die Fachöffentlichkeit informiert wird, um Rückmeldungen zu den ersten Vorstellungen, die der G-BA sich dazu gemacht hat, gebeten wird.

Nun war es so, dass die eingegangenen Einschätzungen Fragen offengelassen haben. Das sehen Sie an dem etwas umfangreicheren Fragenkatalog, den Sie hier bekommen haben, die wir gerne mit Ihnen klären möchten. Das liegt unter anderem daran, dass die Einschätzungen nicht alle in die gleiche Richtung gingen, unterschiedlich bis möglicherweise gegenläufig waren. Deshalb sind Sie hier.

Der Unterausschuss hat die Arbeitsgruppe, die sich hier mit dieser Erprobungs-Richtlinie mit den vorbereitenden Beratungen befasst, beauftragt, diese Befragung hier durchzuführen. Sie dient auch nicht dazu, den Nutzen der PET bei Demenz unklarer Genese hier erkennen zu können, sondern die richtige Studienfragestellung, die es in der Erprobungsstudie umzusetzen gilt, zu formulieren.

Soweit zu den einführenden Worten und Anlass. Ich muss noch darauf hinweisen, dass ein Wortprotokoll geführt wird. Weshalb ich auch alle Anwesenden bitte, das Mikrophon bei Wortbeiträgen zu nutzen. Dann ist es leichter nachzuvollziehen, was gesagt worden ist. Sind Sie damit einverstanden, wenn wir hier im Rahmen dieser Expertenbefragung die Titel weglassen? Wir haben es dann alle leichter.

[Zustimmung]

Okay! Ich ergänze noch, das IQWiG ist das Institut des G-BA, wenn es darum geht, Studien auszuwerten. Herr Prof. Sauerland ist hier als Gast. Er gehört nicht zur AG als solcher, sondern er ist als Gast hier.

Wie gehen wir hier durch die Sitzung? Sie haben gesehen, dass es mehr oder weniger vier große Frageblöcke gibt und einen besonders großen zur Population. Wir gehen davon aus, dass wir auch nach der Pause damit noch ein bisschen weitermachen müssen. Ich würde es freuen, wenn wir es schaffen, ihn gegen 16.00 Uhr, 16.15 Uhr abschließen zu können, damit wir uns für die verbleibenden Fragen zur Intervention, und was dann noch folgt, dazu besprechen können.

Die Population ist ja die zentrale Frage. Ich schlage vor, dass wir uns entlang der Fragen, jedenfalls erst einmal der ersten drei Fragen, hier durch den Katalog arbeiten. Wobei ich weiß, dass es durchaus Überschneidungen gibt zu anderen Fragekomplexen, was nicht heißen muss, dass man sich sklavisch an diese ersten drei Fragen halten muss. Wenn wir Sie fragen: Was sagen Sie denn jetzt dazu? Sondern, wir betrachten es eher als roten Faden. Wir müssen nur aufpassen, ob alle unsere Fragen, am Ende zumindest, bei den großen Themengebieten beantwortet sind.

Was liegt Ihnen hierzu vor? Nicht nur der Fragenkatalog, sondern die Einschätzung, die Sie anlässlich des letztjährigen Einschätzungsverfahrens abgegeben hatten, und es liegt Ihnen auch eine unverlangt eingesandte, aber auch hilfreiche bereits schriftliche Beantwortung von der Koordinationsgruppe vor, die hier eine von den drei unterschiedlichen Einschätzungen abgegeben hat.

Ich biete der Koordinationsgruppe als Erstes an, noch einmal in aller Kürze sich zu diesem ersten Fragenblock zu äußern und das hinzuzufügen, was Sie noch nicht gesagt haben. Und dann interessiert uns natürlich, was die anderen Experten dazu sagen, sozusagen als einen kurzen Kick Off vonseiten der Koordinationsgruppe. Wer möchte? – Herr Teipel.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Wenn ich Sie richtig verstanden haben, würden wir jetzt die Fragen der Reihe nach durchgehen, oder?

GS: Ja, das ist mein Vorschlag. Wobei ich gesagt habe, dass es nicht sklavisch sein muss. Das sieht man auch aus Ihren Antworten, dass sie teilweise Fragen beantworten, die auch weiter hinten stehen.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ich nehme an, dass diese schriftliche Einschätzung, die wir Ihnen, glaube ich, Montag geschickt hatten, dass die auch allen vorliegt, dass ich die hier nicht wörtlich verlesen muss.

GS: Wir haben sie verschickt. Ob sie jetzt vorliegt und die viel spannendere Frage ist, ob sie gelesen wurde, weiß ich nicht

Herr Prof. Teipel (DZNE): Davon gehe ich jetzt einfach mal aus.

GS: Das werden wir gleich sehen.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Zur ersten Fragen aus meiner Sicht, und ich schätze, die Kollegen werden das ähnlich sehen: Wenn man sich an den S3-Leitlinien orientiert, dann gibt es natürlich die Abklärung von fachärztlicher Seite. Dann kann man sich die DEGAM-Leitlinie, die Leitlinien der Hausärzte anschauen. Zur Frage, was der Idealablauf einer Demenzdiagnostik ist: Wenn man beide vergleicht, dann gibt es doch sehr deutliche Überschneidungen.

Wir haben es trotzdem aufgeteilt: Das ist primär basierend auf den Leitlinien, zweitens aber auch auf der Erfahrung und auf den Daten, die wir zum Beispiel am DZNE im Rahmen einer hausarztbasierten, bevölkerungsrepräsentativen Interventionsstudie gemacht haben. Wir haben dort 500 Menschen mit Demenz in der Interventionsstudie auf Ebene der Hausarztpraxen entsprechend cluster-randomisiert eingeschlossen und haben gesehen, wie die diagnostischen Abläufe faktisch sind. Dort sieht man natürlich Abweichungen von den Leitlinien-Empfehlungen. Das ist natürlich ganz klar.

Aber, wenn man das zusammenfasst, dann würden wir sagen: Auf Hausarztebene läuft es idealtypisch so, dass der Patient allein oder in der Regel mit einem Angehörigen kommt, und dass natürlich dann vom Hausarzt eine Anamnese und idealerweise auch eine Fremdanamnese erhoben wird, die dann dazu führt, dass üblicherweise vielleicht vom Angehörigen angestoßen, der Verdacht auf eine Demenz sich ergibt. – Sie würden mich unterbrechen, wenn ich zu sehr ins Detail gehen. Ich habe jetzt noch nicht das richtige Gefühl dafür, wie tief wir jetzt an der Stelle einsteigen sollen. – Es ist dann so, dass Sie im Rahmen des geriatrischen Assessments auch eine Ziffer, eigentlich auch auf Hausarztebene abrechnen können, die unter anderem auch eine erste Einschätzung der Alltagsfunktionen, zum Beispiel Barthel-Index, aber auch der kognitiven Funktionen, ermöglicht.

Es gibt zwei Wege: Der eine Weg ist, dass der Hausarzt den Patienten, wenn sich für ihn der Verdacht auf eine Demenz erhärtet, möglicherweise im Rahmen eines zusätzlichen entsprechenden kognitiven Screenings an den Facharzt verweisen würde. Der würde dann ergänzend noch eine körperlich neurologische Untersuchung hinzunehmen. Er würde dann gegebenenfalls noch eine neuropsychologisch vertiefte Testung durchführen, die, wenn man sich die Zahlen anschaut, allerdings im niedergelassenen Bereich nicht durchgehend angeboten wird. Es gibt sogar niedergelassene Praxen, die interessanterweise eine vertiefte Demenzdiagnostik zum Beispiel mit der CERAD-Batterie als IGeL-Leistung anbieten. Dazu würde ein Basislabor gehören. Wir haben hier ein paar Parameter aufgelistet, die man üblicherweise erhebt. Und zur kraniellen Struktur, im Wesentlichen zur kraniellen strukturellen Bildgebung,

kann sicherlich der Kollege von der DRG noch etwas sagen. Wenn diese Untersuchungen abgeschlossen sind, haben wir den Ausgangspunkt, dass alles zusammenpasst und eine sichere Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ gestellt werden kann. Es erfolgt dann ein Medikationsmanagement, eine Empfehlung einer Antidementiva-Verordnung, möglicherweise nach einem vorhergehenden EKG. Dann gibt es die Möglichkeit der Sozialberatung, Angehörigenberatung. Das sind Dinge, die zum Teil auch auf Pflegestützpunkten erfolgen sollen. Beispielsweise hat auch die Alzheimer-Gesellschaft in den einzelnen Regionen Angebote, auch zu Angehörigen-Gruppen. Es gibt natürlich auch Maßnahmen zur Erhöhung der Selbstwirksamkeit wie Gedächtnistraining, Empfehlung oder Reha-Sport und andere Dinge.

Wir haben dann ein mögliches Ergebnis zu einer weiterführenden Diagnostik, dass sich die Diagnose einer unklaren Demenz ergibt. Das wäre ICD-10 F03. Oder es wird die Diagnose einer Alzheimer-Demenz gegeben, F01 oder F00, aber der Arzt ist sich unsicher. Das ist, glaube ich, wichtig zu unterscheiden. Wir haben sozusagen die unklare Demenz auf der einen Seite; auf der anderen Seite haben wir die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit, wo der Arzt sich aber nicht sicher ist. Das kann zum Beispiel bei besonders jungen Patienten im Rahmen einer atypischen Ausprägung sein. In der gegenwärtigen Versorgungslandschaft würde sich dann eigentlich die Liquorpunktion anschließen, weil sie die Möglichkeit bietet, die Positivmarker der Alzheimer-Krankheit im Liquor nachzuweisen, womit dann die Diagnose nach den Forschungskriterien gesichert wäre. Die Forschungskriterien sind nicht Gegenstand der Versorgung; aber auch die S3-Leitlinien gehen nach meinem Verständnis doch so weit, dass sie auch die Biomarker aus dem Liquor entsprechend so einschätzen.

Man muss sagen, dass diese Situation „unklare Demenz“, also F03, etwa in zwei Drittel der Fälle auf Ebene der Hausarztpraxen vergeben wird. Das sind Daten aus der GKV, die man sich anschauen kann und auch Daten, die wir im Rahmen unserer hausarztbasierten Interventionsstudie gesehen haben. Auf der Ebene der Facharztpraxen ist es niedriger. Dort sind wir ungefähr bei 30 Prozent der Patienten, die im fachärztlichen Bereich diese Diagnose erhalten. Entsprechend ist die Alzheimer-Diagnose im hausärztlichen Bereich im Bereich von unter 20 Prozent der Fälle als Diagnose gestellt; im fachärztlichen Bereich um 40 Prozent.

Wenn man sich die epidemiologischen Daten anschaut, ist es so, dass in der Zielpopulation die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit eigentlich um die 70 Prozent besteht, allein oder in Kombination, je nach Altersgruppe natürlich, auch allein oder in Kombination mit einer zusätzlichen Erkrankung beispielsweise mit einer entsprechenden zerebrovaskulären Erkrankung; sodass wir ein Mismatch sehen zwischen dem, was man eigentlich erwarten würde an Verteilung von Diagnosen und dem, was dann gestellt wird. Man könnte das als ein eher konservatives Verhalten in der Diagnostik, was sich dann aber nicht durchschlägt. Also nicht alle ICD-10 F03-Fälle „unklare Demenz“ bekommen eine Liquorpunktion, um das weiter abzuklären, sondern sie bleiben eigentlich auf dieser Ebene stehen. Wenn man sich auch dort noch einmal – das kommt dann später – die Frage anschaut: Wozu führt das eigentlich? Das führt dazu, dass nach einem Jahr, nach einem halben Jahr gegebenenfalls weitere Untersuchungen noch einmal gemacht werden, oder dass gar nichts passiert. Also viele Patienten bleiben dann ein bisschen in der Schwebe mit der Diagnose. – Das war jetzt erst einmal mein Redeblock dazu.

GS: Vielen Dank. Gibt es direkte Rückfragen dazu? Ansonsten hören wir die Positionierung der anderen Experten, von den anderen Fachgesellschaften, die nicht zur Koordinationsgruppe gehören. – Herr Peters gerne.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Ich kann mich dazu gerne ergänzend äußern. Ich würde erst einmal all das, was Herr Teipel gesagt hat, genauso auch sehen. Ich würde aber gerne zwei, drei

Punkte betonen wollen. Ich glaube, was Herr Teipel ausgeführt hat, ist in vielen Teilen schon sehr elaboriert und bedarf einiges Vorwissen an manchen Stellen. Ich finde es an der Stelle ganz wichtig zu betonen: Was ist überhaupt die Demenz? Denn bei vielen auch unserer Patienten und vor allem Studenten im Unterricht ist es gar nicht so leicht zu vermitteln. Deswegen möchte ich hier an der Stelle noch einmal sagen, dass wir es bei den chronisch neurodegenerativen Erkrankungen mit einem Kontinuum zu tun haben, wo die Demenz praktisch nicht von einem auf dem anderen Tag eintritt, sondern wo es häufig bei dem individuellen Patienten um einen ganzen Zeitraum geht, wo die Grenze unscharf ist.

Ich möchte auch an der Stelle darauf hinweisen, dass aus guten Grund das amerikanische Klassifikationssystem die Begrifflichkeit der Demenz verlassen hat und inzwischen von *minor cognitive* und *major cognitive deficit* spricht. Das ist, glaube ich, ganz wichtig an der Stelle zu betonen. Dann möchte ich an der Stelle auch noch sagen, dass die Diagnose der Demenz nicht nur mittels der Verfahren, die kognitiv testen, gestellt werden kann, sondern, dass es dafür auch alltagspraktische Tests geben muss, die häufig genug dann auch einen Angehörigen bedürfen, der über die alltagspraktischen Fähigkeiten des Betroffenen Aussage geben kann.

Darüber hinaus ist es so, dass bei den Patienten mit der Diagnose Demenz die Belastung sehr unterschiedlich ist, dass auf sehr unterschiedlichem Wege überhaupt eine Diagnostik durchgeführt wird. Das ist sehr abhängig von dem Umfeld, wie sehr das Umfeld darauf hinweist.

Zur Diagnostik selber: Ich denke, das ist genauso hier geschildert worden, wie wir das auch sehen, wie ich das auch sehe. Was ich betonen möchte ist die Bedeutung der unterschiedlichen Verfahren in der diagnostischen Realität, was meines Erachtens auch ein bisschen inkongruent zwischen den Äußerungen ist. Und ich glaube, das rührt letzten Endes daher, dass es ganz verschiedene Wege nimmt, wie ein individueller Patient mit seinen Beschwerden zu einer medizinischen Dienstleistung kommt. Dabei ist der niedergelassene Hausarzt ein ganz entscheidender Punkt. Ich möchte betonen, dass ich da seit vielen Jahren eine ganz, ganz große Bandbreite sehe, wie der Hausarzt entscheidet, wie das Prozedere weitergehen soll, ob die Diagnostik beim Hausarzt verbleibt oder, ob eine spezialisierte Diagnostik in einer entsprechenden Einrichtung nachgesucht wird.

Noch eine prototypische Aussage zu dem ganzen hier: Ich finde auch wichtig – wir haben hier gerade von der sogenannten CERAD-Testbatterie gesprochen –, wenn man es simplifiziert, gibt es, was die kognitiven Verfahren anbelangt, auch diesen sogenannte Mini-Mental-Test. Ich finde es wichtig, darauf hinzuweisen. Ein Lehrer von mir hat vor vielen Jahren einmal gesagt: Mit dem Mini-Mental-Test, der dreißig Punkte hat – wobei Dreißig die Maximalzahl ist und Null bedeutet in diesem Verfahren, dass praktisch keine nachweisbare kognitive Leistung mehr vorhanden ist –, kann man ab einem Punktwert von zwanzig Mini Mental Punkten und niedriger mit einer guten Anamnese, also einer guten Nachverfolgung der Krankheitsgeschichte fast mit hundertprozentiger Genauigkeit eine diagnostische Zuordnung treffen. Das heißt, wir sollten uns hier an dieser Stelle bewusstmachen, dass wir insbesondere, wenn wir die Wertigkeit von diagnostischen Verfahren beurteilen, insbesondere in den oberen Teil der kognitiven Leistungsfähigkeit schauen, also MMSE von zwanzig bis dreißig.

Mein letzter Punkt dazu: In der Tendenz geht es zunehmend dahin, sehr frühe Stadien der Erkrankung zu erkennen, weil wir glauben, dass das therapeutische Potenzial für diese Erkrankung ganz besonders in den frühen Stadien liegt. Das sind insbesondere diese sogenannten *disease-modifying* Ansätze, auf die wir alle so große Hoffnung setzen, die sich aber bisher leider nicht bewahrheitet haben. Die können nur dann angebracht werden, wenn es uns tatsächlich gelingt, die frühesten Stadien der Erkrankung zu erkennen. Dafür bedarf es elaborierter diagnostischer Verfahren.

GS: Vielen Dank. Gibt es Ergänzungen?

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Ich kann meinen Vorrednern eigentlich nur beipflichten. Vom Ablauf der Diagnostik her, würde ich das auch so sehen, dass dies das Programm ist, was üblicherweise durchgeführt wird.

Ich denke, Herr Teipel hat eben schon einen ganz wichtigen Punkt angesprochen, warum es möglicherweise auch zu diesen unterschiedlichen Beantwortungen der Fragen gekommen ist, wofür auch meine Fachgesellschaft verantwortlich ist. Es ist tatsächlich die Frage, was mit „unklar“ gemeint ist. Das hat er eben sehr schön ausgeführt, dass es die vaskuläre unklare Demenz gibt, aber eigentlich die Diagnosekriterien der Alzheimer-Demenz erfüllt sind: Man will dann aber nach Forschungskriterien gehen und letztendlich die Biologie, die Pathobiologie dahinter nachweisen. Man kann die Diagnose schon vorher stellen, aber gerade in der Neurologie, die natürlich ein sehr organischlastiges Fach ist, ist es so, dass es gerade in unserem Fachbereich sehr stark, fast immer, darauf hinausgeht, dass wir diesen Nachweis auch erbringen wollen. So wird insgesamt in der Neurologie auch möglicherweise mehr liquoriagnostiziert und noch härter darauf geschaut, die Diagnose erst dann zu stellen, wenn diese Forschungskriterien auch erfüllt sind, die aber zum Teil in der Krankenversorgung, in der klinischen Routine an sich nicht unbedingt gefordert sind. Es kann gut sein, dass dieser Begriff „unklar“ dann unklar blieb, was damit gemeint ist.

Ich denke auf die Biomarker werden wir wahrscheinlich später noch kommen. Zu dem Zeitpunkt würde ich dazu noch etwas sagen.

GS: Herr Schlamann, Sie hatten sich eher der Einschätzung der Koordinationsgruppe angeschlossen?

Herr Prof. Dr. Schlamann (DRG): Ja, ich kann mich den Vorrednern eigentlich nur anschließen. Ich habe noch zwei Sätze zum MRT in der Schnittbildgebung, die zur diagnostischen Kaskade dazugehört. Dort gibt es auch eine riesige Bandbreite von-bis wie die Untersuchung gefahren wird, und was man dann letztendlich diagnostisch damit anfangen kann. Es wäre da wichtig, auch lang- bis mittelfristig zu einer Standardisierung zu kommen und auf diese Weise die diagnostische Aussage dieser Untersuchungsmethode in einen Korridor zu bringen, der im Augenblick nur bedingt gegeben ist. MRT gehört in der Regel zum Standard, wenn keine Kontraindikationen bestehen, und das ist auch sinnvoll.

GS: Vielen Dank. Ich wende mich jetzt an die Vertreter der Arbeitsgruppe mit der Frage, jedenfalls erst einmal ganz gezielt, ob es zu den hier jetzt gegenständlichen Fragen Rückfragen gibt. Fühlen Sie sich hinreichend informiert, um die Fragen beantworten zu können? Ansonsten melden Sie sich.

AG: Ich habe eigentlich keine Frage, zu dem, was gesagt worden ist, sondern eine Frage zu dem, was schriftlich übermittelt worden ist und von mir gelesen wurde. Sie haben bei der Frage 1 geschrieben: „Leistungen, die zumeist nur in einer Memory Klinik angeboten werden.“ Mich hat ein bisschen gewundert, dass die Antidementiva-Verordnung dieser Spezialistengruppe zugeordnet wird. Gibt es dazu irgendwelche Belege, dass in der Hausarztpraxis oder Facharztpraxis keine Antidementiva verordnet werden? Das hat keiner von Ihnen gesagt, aber ich mich ein bisschen gewundert, als ich das hier gelesen habe.

GS: Wer möchte sich äußern?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja, da haben Sie recht. Ich denke, das ist dann an der Stelle nicht so gemeint. Sondern, das ist umgekehrt zu sehen. Eine Memory Klinik wird üblicherweise Antidementiva

geben. Das schließt nicht aus, dass natürlich andere, auch der Hausarzt, Antidementiva geben. Das ist an der Stelle missverständlich. Da haben Sie vollkommen recht. Das war nicht so gemeint.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Ergänzend dazu: Es kam tatsächlich schon häufiger vor, dass die Indikationsstellung zum Beispiel in der Memory Klinik erfolgt ist, dann findet die Verordnung durch den Hausarzt oder den Facharzt statt, der sich aber schon einmal gelegentlich auch rückversichert und sagt: Ich mache das erst, wenn die Diagnose sicher ist. Daher kann das vielleicht auch kommen.

GS: Okay? Ist die Frage beantwortet?

AG: Ja.

GS: Danke. Da jetzt keine Rückfragen zu den ersten drei Fragen kommen, können wir auf die nächste Frage schauen. Damit kommen wir schon zu einem großen Fragethema, was sich nicht nur über diese Folie, sondern über die nächsten drei oder sogar vier Folien ziehen wird. Das betrifft die Liquorpunktion. Es geht um die Frage 4. Die Angaben zur Häufigkeit der Liquorpunktion sind doch sehr unterschiedlich und die Frage ist, wie sich diese Diskrepanz erklären lässt.

Wer möchte sich dazu äußern?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Zunächst einmal ist es so, dass eine Liquorpunktion letztlich eine konklusive Untersuchung bezüglich des Nachweises der Alzheimer-Biomarker ist. Das hat auch Herr Onur vorhin schon gesagt. Ich glaube, wir sind uns in dem Kreis einig, dass die Liquorpunktion grundsätzlich eine sehr sinnvolle Untersuchung zur Abklärung der unklaren bzw. einer unsicheren Diagnose ist. Die Unterscheidung hatten wir auch schon angesprochen.

Jetzt ist es so, dass es mehrere Gründe gibt, warum diese Zahlen schwanken. Zunächst einmal, wenn man sich jetzt auch wiederum die GKV-Daten anschaut, dann gibt es aktuell eine Erhebung, die nächste Woche auch im „Journal of Alzheimer Disease“ sein wird, der Arbeitsgruppe des zentralen Instituts für seelische Gesundheit, die aus dem 2016-er, 2017-er Daten zeigt, dass im Rahmen der Demenzabklärung in der niedergelassenen fachärztlichen Versorgung die Rate der Liquorpunktionen unter einem Prozent liegt. Das ist zunächst einmal aus den GKV-Daten ausgelesen.

Wir gehen noch einen Schritt zurück: In der Hausarztpraxis wird eine Liquorpunktion nicht durchgeführt. Ich kenne keine Hausarztpraxis, die eine Liquorpunktion durchführt. Und die GKV-Daten zeigen dort auch null Prozent an. Vielleicht gibt es irgendwo eine, aber das ist nicht die Regel.

Jetzt gehen wir einen Schritt weiter: Es gibt natürlich Patienten, die speziell in einem Zentrum überwiesen werden, um eine Liquorpunktion durchzuführen. An einem solchen Zentrum ist naturgemäß natürlich die Liquorpunktionsrate recht hoch, weil die Patienten schon mit der Indikation dorthin geschickt werden und in der Regel dann entgegenstehende Kontraindikationen bzw. auch das Nicht-Wollen des Patienten, sich dieser Untersuchung zu unterziehen, dann auch schon ausgeschlossen ist.

Wenn wir von der expliziten Überweisung des Patienten beispielsweise in ein stationäres oder in ein Institutsambulanz-Setting für eine Liquorpunktion absehen, dann sind wir noch im Bereich der Memory Kliniken. Dort werden aus meiner Sicht Liquorpunktionen vergleichsweise häufig durchgeführt. Es gibt eine Erhebung, das war eine Studie der Arbeitsgruppe um Herrn Michalowsky vom DZNE in Greifswald, die einmal geschaut hat, wie häufig diese Leistung in Memory Kliniken in Deutschland entsprechend durchgeführt werden. Dabei war eine Rate von 21 Prozent herausgekommen. Um diese 21 Prozent gibt es aber eine sehr hohe Varianz. Es gibt Einrichtungen, beispielsweise natürlich Einrichtungen hier

in Berlin, in der Charité, die sehr hohe Liquorpunktionsraten aufweisen; es gibt andere Einrichtungen, die das sehr selten machen.

Das hat wahrscheinlich verschiedene Gründe, wenn es selten gemacht wird. Ein Faktor ist natürlich auch die Erfahrung der Kollegen, die das dort machen – ich denke, Herr Peters kann dazu auch noch etwas sagen –, ich glaube, das ist eine wichtige Determinante. Ein weiterer Faktor, den man natürlich beachten muss, wenn man sich die Punktionsraten anschaut, ist folgender: Wenn ich mir eine Kohorte von Menschen mit der sicheren Diagnose einer Alzheimer-Krankheit anschau, dann gibt es natürlich dort eine große Gruppe, die die Diagnose einer sicheren Alzheimer-Krankheit hat, weil sie sich bereits einer Liquorpunktion unterzogen haben. Das heißt, wenn ich quasi von hinten drauf schaue, dann habe ich natürlich eine A-posteriori-Wahrscheinlichkeit, die relativ hoch ist, weil ich in eine Gruppe schaue, die durch die Tatsachen der Liquorpunktion bereits charakterisiert ist.

Wenn ich von vorne draufschaue, mir also alle Fälle anschau mit einer unklaren oder unsicheren Demenz-Diagnose, dann wird diese Rate nicht so hoch sein, weil nicht alle Patienten zur Liquorpunktion kommen. Das muss man auch vielleicht auch noch unterscheiden. Das heißt, wenn ich an einem Zentrum bin und mir anschau: Die Liquorpunktionsrate bei Menschen mit einer sicheren Demenz-Diagnose wird vergleichsweise hoch sein. Aber auch wenn man sich die Liquorpunktionsraten in Abklärung von Demenz anschaut, liegen sie bei 33 Prozent im stationären Setting, 21 Prozent Memory Klinik-Setting. Das heißt, wahrscheinlich ist in der fachärztlichen und spezialärztlichen Versorgung, im Versorgungssystem eine gläserne Decke, die bei 30 Prozent liegt, über die man nicht kommt. Sicherlich kann man um einzelne Prozente diskutieren. Die Aussagekraft der Liquorpunktion ist unumstritten. Ich glaube, da gibt es hier keinerlei unterschiedliche Aussagen. Da sehen alle Experten so. – Das wäre erst einmal meine Ansicht zu dem Thema.

GS: Wir kommen jetzt quasi in vertiefte Fragen. Das ist sozusagen der Teaser, um hier den Einstieg zu finden. – Herr Peters, Sie sind gerade angesprochen worden.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Ja, aber ich kann dazu kaum substanziiell noch etwas ergänzen. Ich kann mich da absolut anschließen. Es gibt dieses große Spektrum, weil es sehr unterschiedliche Realitäten gibt. Die 21 Prozent würde ich am ehesten da verorten, wo dem Patienten nicht eindeutig klar ist, was sein Nutzen aus der Untersuchung ist bzw. wo in dieser Untersuchung keine Routine besteht; und die 85 Prozent sind da, wo Spezialisten sind, die eindeutig die Indikation klarmachen, und die auch in der technischen Durchführung versiert sind.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Das kann ich so nur bestätigen. Die Rückmeldung der DGN war nach Rücksprache mit dem Generalsekretär und Präsidenten aus der DGN entstanden. Wir hatten es dann so interpretiert, dass hier die Zuweisung in so spezialisierte Zentren gemeint ist, also diese Kohorte gemeint ist. Da ist ,auch nach Rücksprache mit anderen Kollegen, die ähnliche Zentren betreuen, die Punktionsquote extrem hoch, weil man zur Zweitmeinung, zur Zuweisung kommt und man dann auch sagt: Okay, es ist jetzt bisher unklar geblieben, unsicher geblieben, da muss jetzt irgendwie ein Deckel drauf; das muss geklärt werden; der Patient hat offensichtlich da auch den Willen, das zu wissen. Er würde sonst nicht kommen; er wird bei uns zumindest auch trotzdem darüber noch einmal diesbezüglich ausführlich aufgeklärt, dass er nicht wissen muss oder das Recht hat, Sachen nicht wissen zu müssen. Aber die Menschen, die kommen, die lassen sich auch in der Regel punktieren.

Begrenzende Faktoren für eine Punktion sind Kontraindikationen, beispielsweise, wenn jemand eine Blutverdünnung hat oder doch eine große Angst hat. Das gibt es auch, dass Patienten kommen und eigentlich eine weitere Diagnostik wollen, auch über Liquorpunktion wissen, aber dann doch merken, dass es ihnen doch größere Angst macht – Veränderungen im Rücken, Operationen. Es kommt auch

schon mal vor, dass Punktionen frustriert verlaufen. So kommt es dann zustande, dass es nicht noch höhere Werte werden. Aber der Anteil ist dort sicherlich sehr hoch.

Ich kann aber auch Herrn Teipels Ausführungen dazu beipflichten. Auch decken sich die Daten, die dazu publiziert sind, decken sich auch mit der klinischen Erfahrung, dass im niedergelassenen oder im hausärztlichen Bereich schon gar nicht, aber selbst bei einem niedergelassenen Neurologen die Punktion extrem selten stattfindet. Das war früher einmal vielleicht häufiger, aber aktuell kenne ich in unserer Region keinen, der das anbietet. Letztendlich besteht auch da eine gewisse Haltung, dass das eh alles nichts bringt, es gibt sowieso keine Therapien. Die Patienten werden diesbezüglich tatsächlich in die Richtung auch aufgeklärt, sodass da natürlich eine große Zahl an Patienten, die weitere Diagnostik nicht bekommen, auch wenn es unklar und unsicher ist, sodass in der Gesamtschau sicherlich diese Zahlen als korrekt anzusehen sind, wenn man auf diese gesamte Kohorte schaut.

GS: Danke. Sie haben ja gesehen, dass diese unterschiedlichen Angaben eine gewisse Unsicherheit ausgelöst haben. Ich erweitere jetzt schon mal auf die Fragen 5 bis 14. Welche Rolle nimmt diese Liquorpunktion in der Standarddiagnostik ein? – Das wäre jetzt nur die Frage 5 oder weitere Fragen, die sich mit dem Einsatz der Liquorpunktion befassen.

Ich hätte jetzt gern die weiteren Wortmeldungen zu diesen Fragen, nicht nur zu 5 bis 10, sondern auch 11 bis 14; das können wir dann wahlweise hin und her klicken. Für uns dient es nur, zu schauen, ob wir die Antworten haben, die wir brauchen.

Wir haben uns bis jetzt so grob orientierend dahin gearbeitet, wie es kommt, dass die Zahlen so unterschiedlich sind. Was ist mit einer ganz klaren Frage wie: Gehört die Liquorpunktion zur Standarddiagnostik? Kann man das mit ja oder nein beantworten? Oder wie sehen Sie das?

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Ich würde ja sagen, ein eindeutiges Ja.

Herr Prof. Dr. Schlamann (DRG): Ich auch.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Auch von meiner Seite aus ja. Nur, das heißt ja nicht, dass es deswegen standardmäßig durchgeführt wird. Es gehört zur Standarddiagnostik, wird aber nicht standardmäßig durchgeführt. So glaube, lässt sich das auflösen.

GS: Ja, okay. Also für eine Studie werden Standards festgelegt, dass das in der normalen Versorgung, aus welchen Gründen auch immer, nicht gemacht wird und vielleicht auch in der Studie nicht immer gemacht werden kann, wenn es Hindernisse oder dergleichen gibt, darüber kann man ja noch sprechen. Also ja. Und die Zielstellung ist auch klar?

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Ja, zum einen die Analyse des sogenannten Amyloid-Stoffwechsels und darüber hinaus die Hinweise auf eine Tauopathie, also auf einen Anstieg des Tau-Proteins im Liquor. Beides bietet die Liquordiagnostik. Vielleicht muss man an der Stelle noch eines hinzufügen: Da sehe ich tatsächlich binnen des letzten Jahres in der Liquordiagnostik auch noch einen Fortschritt, da es gelungen ist, Methoden zu etablieren, die jetzt eine bessere Standardisierung der Bestimmungen versprechen. Die Liquordiagnostik, das wird immer so bleiben, ist einer gewissen Varianz im Hinblick auf die Präprozessierung des Liquors unterworfen. Deswegen wird es auch perspektivisch meiner Meinung nach nur möglich sein, das in spezialisierten Zentren durchzuführen. Das können aber auch Ambulante, Niedergelassene sein, weil da muss man sich schon ein bisschen auskennen, wie der Liquor aufbereitet werden muss. Aber dann ist hier noch neu hinzugekommen, dass wirklich jetzt auch aktuell

auch die Methodik der Bestimmungen dieser beiden Proteine, die ich gerade genannt habe, deutlich verbessert werden konnte durch eine Weiterentwicklung der Methoden.

[Herr Teipel nickt.]

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Ja. Ich würde Herrn Peters beipflichten und auch in dem Punkt abweichen, von dem, was in der Frage 6 beantwortet wurde. Ich würde es auch so sehen, dass es nicht nur um das Amyloid geht, sondern auch um das Phospho-Tau. Als primäre Fragestellung vollzieht sich aktuell aus wissenschaftlicher Sicht ein gewisser Wandel. Die Diagnosekriterien hatten wir eben ja schon angesprochen, dass es Forschungskriterien gibt. Da hat es letztes Jahr einen Trendwechsel gegeben. Die Gruppe um Herrn Jack, die international sehr gut und sehr breit dazu Kriterien erstellt, hat tatsächlich dieses Phospho-Tau noch einmal so in seiner Bedeutung verändert.

In der Vorgängerversion dieser Einschätzung war es so gewesen, dass das Amyloid negativ sein konnte; bei einem positiven Phospho-Tau war zumindest noch eine Alzheimer-Pathologie als möglich definiert. Das hat sich jetzt geändert. Ohne Amyloid ist es so, dass egal ob Phospho-Tau jetzt positiv ist oder nicht, das Ganze nicht mehr als Alzheimer-Pathologie gewertet wird. Dies ist tatsächlich ein Wandel ist; ob der so angenommen wird, muss natürlich abgewartet werden. Das wird auch letztendlich die Frage sein; das ist natürlich dann auch eine interessante Frage für eine solche Studie, um zu zeigen, dass es passt. Aber das wäre etwas, was sich geändert hat.

Die zweite Frage, die sich geändert hat ist: Wenn jemand Amyloid hat, aber kein Phospho-Tau, ist es tatsächlich so, dass es auch noch einmal eine Graduierung in dieser Einteilung gibt, dass die sichere Alzheimer-Krankheit in dem Sinne, die Alzheimer-Erkrankung dann gegeben ist, wenn beides positiv ist, aber auf dem Weg zur Alzheimer-Krankheit quasi in der Definition sich befindet, wenn das Tau noch nicht positiv ist, sodass auch das Phospho-Tau in der Hinsicht eine gewisse Aufwertung bekommt. In der Interpretation dieser Einschätzungen geht es aber in die Richtung, dass man nicht davon ausgeht, dass es deswegen nicht Alzheimer ist, sondern einfach noch nicht Alzheimer.

Es gibt schöne Studien, die zeigen, in welcher Kaskade diese verschiedenen Pathologien auftreten. Da ist das Amyloid das erste, möglicherweise bis zu über zwanzig Jahre vorher, und das Phospho-Tau kommt deutlich später. Das ist eine mögliche Erklärung dafür ist. Das macht dann die Liquordiagnostik in dem Punkt interessant, weil wir beides abdecken können.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ich möchte noch kurz etwas ergänzen. Wir müssen jetzt natürlich unterscheiden, dass in den Forschungskriterien, was Sie beschrieben haben, geht es um die präklinische Alzheimer-Krankheit. Wir reden ja jetzt hier von der Alzheimer-Demenz. Wir sind ja hier im Versorgungskontext. Was Sie ganz richtig beschrieben haben, sind die Kriterien für die Diagnose der präklinischen Alzheimer-Krankheit. Typischerweise hat der Betroffene keinerlei Beschwerden; ist auch in der Testung im Wesentlichen unauffällig. Ich glaube, das ist jetzt nicht ein Konstrukt, was wir jetzt hier behandeln. Herr Peters hat es natürlich angesprochen. Das ist nachher auch noch einmal die Frage, in welchem Stadium die Alzheimer-Erkrankung ist. Wir reden jetzt von den Leuten mit MMSE vielleicht über 20, über 18, da kann man sich dann über den Punktwert auch noch einmal unterhalten. Es geht hier natürlich nicht um die präklinische Diagnostik. Das ist ein ganz eigenes Thema, wo ich auch außerhalb von Studien in der Versorgung aktuelle keinerlei Grundlage sehe, im Moment diese Konstrukte in die Versorgung zu tragen, weil es auch keine Behandlungskonsequenzen hat für die präklinischen Patienten. Aber das sind ja keine Patienten - für die präklinischen Menschen sozusagen.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Es ist ja kontrovers diskutiert. In dem Sinne will ich Ihnen da auch gar nicht widersprechen. Aber, was diese Jack-Kriterien jetzt verändern, ist, dass es eine Trennung zwischen der Krankheit und dem Stadium gibt. Es ist natürlich schon so, dass sie auch in jedem Stadium beides trennen. Gerade Jack macht dafür sehr aktiv Werbung. Es gibt verschiedene Stadien, die nach klinischen Kriterien bewertet werden. Es gibt präklinische und natürlich auch die klinischen Phasen. Das ist aber zu trennen von der Erkrankung auf pathophysiologischer Ebene. Relevant ist es, wie Herr Teipel richtig sagt, natürlich primär für die präklinischen Patientengruppen oder Personengruppen, weil das dann halt tatsächlich unsicherer und unklarer ist.

GS: Das waren jetzt Aussagen zur Frage 6 und auch schon zur Frage 7. Ich würde gern die Fragen 7 und 8 zusammenfassend noch einmal ins Spiel bringen. Sie hatten schon diverse Parameter genannt. Wir haben natürlich gefragt, ob es Fälle gibt, wo noch andere Parameter abgefragt werden müssen. Können Sie sich zu diesen beiden Fragen noch einmal oder überhaupt erst einmal äußern?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Wir haben noch verschiedene Dinge jenseits der Alzheimer-Parameter auch in dieser Antwort zusammengetragen. Das betrifft sozusagen den Routine-Liquor-Status. Das klingt auch in der Frage schon an: Also Verdacht auf entzündliche Ursache. Das ist natürlich selten, aber extrem relevant, wenn der Verdacht besteht. Das Thema oligoklonale Banden, also, wenn wir ins Spektrum neuroimmunologische Erkrankungen gehen.

Dann gibt es natürlich die Möglichkeit, sich aus dem Liquor virale Antikörper bzw. sogar andere infektiöse Ursachen anzuschauen. Wobei wir jetzt natürlich von etwas konstruierten Fällen reden. Eine bakterielle Meningitis ist in der Regel keine relevante Differentialdiagnose für eine Demenzerkrankung. Anders ist es natürlich bei langsam laufenden chronischen Viruserkrankungen, wie sie beispielsweise nach Maserninfektionen oder Herpes-Enzephalitis auftreten können. Da ist es dann äußerst relevant.

Ein Thema, was in den letzten Jahren zu recht hier zunehmend auch stark in Berlin, vertreten durch Herrn Prüß, in Aufmerksamkeit erregt hat: Sie haben vielleicht auch den Fall gelesen von diesem Eisbären, der im Berliner Zoo ertrunken ist. Das ist dieser Nachweis von spezifischen antineuronalen Antikörpern. Das sind nicht ganz so häufige Ursachen für eine Demenzerkrankung, die aber letztlich auch der Liquordiagnostik zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung dann auch bedürfen. Das haben wir so jetzt zusammengetragen. Wobei ich nicht behaupten kann, dass das jetzt schon alles ist. Sicherlich gibt es noch das eine oder andere. Aber das waren die, die uns erst einmal am wichtigsten erschienen.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Ergänzen würde ich tatsächlich den Normaldruckhydrozephalus.

[Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja. Das ist ein guter Punkt. Den haben wir vergessen.]

Die Liquorpunktion wird auch dafür durchgeführt, gar nicht, um den Liquor selber zu analysieren. Kurz: der Normaldruckhydrozephalus ist eine Krankheit, die bisher schlecht verstanden ist. Es gibt auch durchaus Kollegen, die überhaupt bezweifeln, dass es diese Diagnose gibt. Letztendlich gibt es aber die Beobachtung, dass man im MRT oder in der Bildgebung die Situation hat, dass die inneren Liquorräume besonders weit werden, wobei die äußeren eng bleiben. Man geht davon aus, dass letztlich zu viel Liquor oder Liquorabfluss-Störung besteht und man diesen Patienten dadurch helfen kann, dass man Liquor ablässt, also gar nicht den Liquor analysiert, sondern einfach nur spröde 30 bis 50 Milliliter abnimmt. Das ist der Test dafür, um festzustellen, ob das die Ursache für die Probleme des Patienten sein können. Und wenn das bestätigt wird, ist es tatsächlich in der Konsequenz auch so, dass diese Patienten dann neurochirurgischen Eingriff bekommen und einen Shunt gelegt bekommen, also ein Schlauch, der vom Ventrikel in den Bauchraum kontinuierlich Nervenwasser ablässt. Also für die Feststellung dieser Konstellation wird die Liquorpunktion auch durchgeführt. Natürlich ist es dann so, dass

man den Liquor dann auch untersucht, wenn man den schon abgenommen hat, und auch nach diesen Neurodegenerationsmarkern schaut. Ärgerlicherweise ist es da so, dass es tatsächlich auch dem Alzheimer-Profil ähnelt, dass da auch eine Amyloid-Auffälligkeit festzustellen ist, zumindest im Labor. Wobei das Tau-Protein dort deutlich weniger im Vordergrund tritt. Das ist halt ein Bereich, wo die Abgrenzung dann schwerfällt, was möglicherweise daran liegt, dass gar kein Normaldruckhydrozephalus vorliegt, sondern vielleicht doch eine Alzheimer-Demenz. Also, die Abgrenzung ist da tatsächlich schwierig.

Zum PET kommen wir ja gleich. Aber vielleicht vorab: Ich kenne nicht allzu viele Daten dazu, wie das Amyloid-PET sich beim Normaldruckhydrozephalus verhält. Ich habe kleine Studien dazu gelesen, die zeigen, dass auch da eine Pathologie nachweisbar ist, aber in einer deutlich geringeren Häufigkeit, als es bei der Liquorpunktion ist, sodass dies möglicherweise eine Abgrenzung liefern könnte.

Ansonsten fand ich das alles sehr vollständig und wie Herr Teipel auch gesagt hat, sind das meistens eher Ausnahmen, aber wenn sie feststellbar sind, sind es extrem wichtige Ausnahmen, weil sie meistens behandelbar sind und meistens auch durchaus zum Stillstand der Beschwerden führen kann, oder auch sogar zur Besserung führen kann. Deswegen ist es wichtig, dass solche Sachen nicht verpasst werden.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Ich mache noch einmal eine Ergänzung zum einen. Das war Knut, der untersucht wurde. Ein wirklich interessanter Fall und wirklich auch eine wichtige Differentialdiagnose. Ich möchte den NPH noch einmal unterstreichen, da sehe ich auch die Bedeutung.

Ich bringe noch einmal ein praktisches Beispiel: Wo kann ich jetzt eigentlich auf die Liquorpunktion verzichten? Meiner Meinung nach in dem Bereich über dem MMSE von 20, wenn man tatsächlich in der Lage ist, so wie hier vorgeschlagen, eine CERAD-Testbatterie zu machen, die ist eindeutig vereinbar mit einer Alzheimer-Erkrankung. Man hat dann aus der notwendigen kraniellen Bildgebung wie dem MRT einen Hinweis auf eine Atrophie loco typico. Wir reden hier von einem Scheltens-Score von zwei, also eine eindeutige Atrophie des Hippocampus mindestens auf einer Seite. Und dann hat man all das, was hier gesagt wurde. Gibt es keinen Hinweis darauf, dass eine entzündliche Erkrankung vorliegt, kann man sich natürlich auch vorstellen, auf die Liquorpunktion in diesem Fall zu verzichten und zu sagen: Hier spricht alles für eine chronische Neurodegeneration vom Alzheimer-Typ. Hier werden wir durch die Liquorpunktion und die Untersuchung der Marker im Liquor nur noch das bestätigen, was wir sowieso schon wissen. Da bin ich im Bereich angekommen, wo man dann auch darauf verzichten kann. Leider ist diese Konstellation aus meiner Erfahrung nicht so häufig.

GS: Ich habe jetzt verstanden, dass Sie zum Teil auch schon auf die Frage 9 eingegangen sind. Ich würde die jetzt auch noch einmal in den Vordergrund stellen und dann zunächst einmal Sie bitten, sich dazu zu äußern und bevor dieser Fragenblock bis Frage 9 jedenfalls abgeschlossen wird, frage ich noch einmal die AG-Mitglieder, ob sie Rückfragen haben.

Also, es geht um die Einordnung der Liquorpunktion. Wenn sie durchgeführt wird, in welcher Reihenfolge werden welche Untersuchungen gemacht? Gibt es dazu Vorgaben sinnvoller Art, notwendiger Art?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Das hat Herr Peters im Grunde schon vorweggenommen. Natürlich vorher die Anamnese, die CERAD-Batterie, die strukturelle Bildgebung, die Blutentnahme inklusive Gerinnungswerte. Nach dieser diagnostischen Kaskade kommt dann die Liquorpunktion. Das ist jetzt nicht die Untersuchung, die man schon als Erstuntersuchung machen würde. Das ist klar, sie kommt am Ende der Nahrungskette sozusagen.

GS: Der diagnostischen Kette.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja.

GS: – Herr Onur

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Das sehe ich auch so.

GS: Das sehen Sie auch so. Gibt es aus der AG Fragen bis hierher? Das freut mich sehr, weil ganz offensichtlich Ihre Antworten uns dann weiterhelfen.

Ich gehe jetzt mal nicht nur auf diese Frage 10, die Sie hier sehen. Wir kommen jetzt zum Verhältnis zwischen Amyloid-PET und Liquorpunktion. Das betrifft – ich habe es anmoderiert – die Frage 10 und die hier jetzt angeworfenen Fragen 11, 12. Fangen wir einmal mit den Fragen 11 und 12 an. – Herr Krause, jetzt kommt Ihr Metier.

Herr Prof. Krause (DGN): Ich möchte kurz zur molekularen Bildgebung, PET-CT und -MRT Stellung nehmen. PET an und für sich ist eine in vivo Autoradiographie. Das heißt, es ist ein direkter Nachweis der Amyloid-Ablagerung, letztlich autoradiographisch auch quantitativ mit dem Verfahren. Es ist eine direkte Anlagerung des Radiopharmakons an die Beta-Faltblattstruktur des Beta-Amyloids. Bei den großen Zulassungsstudien, der im Augenblick verfügbaren Amyloid-Tracer, war Histopathologie als Referenzstandard gefordert und ist in mehreren prospektiven neuropathologischen Studien auch validiert worden.

Wie gesagt, dieses Verfahren ist nicht invasiv in diesem Sinne, hat eine quasi nur vernachlässigbare Nach-/Nebenwirkungsrate, hohe Akzeptanz. Es sind damit Kosten verbunden. Das muss man ganz klar sagen. Aber im Prinzip erfolgt der direkte Nachweis des Amyloids über das Messverfahren PET.

Es gibt Studien, die zeigen, dass es letztlich eine Vergleichbarkeit zwischen den Methoden gibt. Letztlich sind die vergleichenden Studien auch in den Unterlagen entsprechend auch zitiert. Es bleibt sozusagen mindestens gleichwertig für die Amyloid-PET. Es bleibt zu sagen: Geringere Invasivität des ganzen Verfahrens, Nebenwirkungsrate und eine gute Akzeptanz.

GS: Gibt es weitere Beiträge?

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Also mindestens gleichwertig würde ich auch so sehen, von der Datenlage her sowieso. Im klinischen Alltag, von der persönlichen Erfahrung her, ist es tatsächlich bei uns aktuell so, dass, wenn es nach Liquordiagnostik immer noch nicht ganz klar ist, weil im Liquor grenzwertige Befunde auftreten, was natürlich bei Laboruntersuchungen regelmäßig passiert, schließen wir dann die Amyloid-PET-Untersuchung an, zum Teil auch dann, wenn die Kosten nicht übernommen werden, insbesondere auch bei jüngeren Patienten. Wir haben da immer wieder die Erfahrung gemacht, dass es danach eigentlich klar war. Sodass nach Gefühl sich im klinischen Alltag möglicherweise sogar noch eine gewisse Überlegenheit zeigt, die ich jetzt nicht mit Daten untermauern kann. Wenn wir am Ende immer noch in der ganzen Kaskade unsicher sind, dann kommt das Amyloid-PET, und das hilft dann doch tatsächlich oft weiter.

Schöne Arbeiten, wo das beides auch miteinander korreliert wurde, wo man auch sehr schön sehen kann, dass je elaborierter man die Labordiagnostik in verschiedenen Aspekten – wir haben erlebt, wenn man 1,42 und 40 beispielsweise in Relation setzt, dann steigt die Korrelation mit dem Amyloid-PET deutlich noch einmal deutlich, sodass da die Muster, die der Pathologie zu Grunde liegen schön darstellbar sind, sodass das ganze schon sehr valide wirkt.

Ich glaube, Herr Peters hat die Qualität der Liquordiagnostik schon einmal angesprochen. Die ist tatsächlich ein großes Problem seit vielen Jahren, dass die schwankend war, teilweise innerhalb des Zentrums. Es kommt zwar selten vor, ist aber vorgekommen, dass Untersuchungen wiederholt wurden, dass man überrascht war, wie unterschiedlich die Untersuchungen waren. Manchmal wurde etwas eingefroren, später noch einmal nachgetestet. Auch da kamen dann unterschiedliche Werte vor. Das hat sich in den letzten Jahren deutlich gebessert. Nichtsdestotrotz bestehen da weiter Probleme. Ich bin da aber auch guter Dinge, dass sich das demnächst noch weiter bessern wird.

Man muss natürlich auch sagen – das wird der Kollege aus der Nuklearmedizin besser erklären können als ich –, dass natürlich auch bei den PET-Untersuchungen eine gewisse Varianz, gewisse Unsicherheiten bestehen. Es gibt die Diskussion, was ist jetzt die optimalste Referenzregion, wenn man die auswählt. Und natürlich ist auch eine Erfahrung in der Auswertung dieser Diagnostik sehr wichtig, die natürlich jetzt noch in der Breite nicht so vorhanden ist, weil das eine Technik ist, die nicht so weit verbreitet ist wie die Liquordiagnostik. Also, auch da gibt es natürlich Probleme. Aber, wie gesagt, wenn wir unsicher sind, dann machen wir das Amyloid-PET.

GS: Herr Krause, Sie waren direkt angesprochen.

Herr Prof. Krause (DGN): Ich würde das kurz kommentieren wollen. Es ist sicherlich ein wesentliches Bestreben auch der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin nach Standardisierung. In dem Sinne gibt es für die verschiedenen Verfahren der PET auch standardisierte Verfahrensanweisungen. Das wäre der Teil der Durchführung der Untersuchung. Das beginnt bei einer Akkreditierung eines PET-CT-Systems bei den Aufnahmeparametern bei der Durchführung der Untersuchungen.

Der zweite Punkt, Herr Onur, das hatten Sie angesprochen, ist die Datenanalytik. Es gibt verschiedene Methoden: Es gibt die visuelle Methode; es gibt statistisch-parametrische Methoden, um das zu machen; es gibt auch semiquantitative, quantitative Methoden. Ich denke, es ist ziemlich klar – das wird auch, wenn man auf die Landkarte von Deutschland schaut – die Amyloid-PETs, die Hybrid-Bildgebung, gehört in spezialisierte Zentren. Das Wichtige ist im Prinzip, dass die beiden Elemente stark vertreten sind, wenn es um die Bildgebung geht, also die bildgebenden Fächer müssen stark sein, Radiologie und Nuklearmedizin, aber auch die klinischen Partner. Man beobachtet dort, wo sozusagen ein Mismatch ist oder wo das nicht in Zentren-Struktur ist, kann man einfach so eine Qualität nicht erreichen.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Ich sehe zum ersten Mal eine kleine Diskrepanz zwischen uns. In der Konstellation, die wir eben gehört haben, wo nach der Diagnostik, die bis zur Liquorpunktion geführt hat und zu Analyse, keine eindeutige Diagnose gefunden werden kann, wurde vorgeschlagen, dann ein Amyloid-PET zu machen. Ich muss sagen, ich habe Erfahrung mit allen in Deutschland zugelassenen Amyloid-Tracern. Ich war maßgeblich auch in den Phase-III-Studien, ich glaube mit Florbetaben, beteiligt. Wir haben uns sehr intensiv mit den SUVR, also mit der Befundung von Amyloid-PETs, auseinandergesetzt. Genau in dieser Konstellation würde ich auch ein PET machen, aber kein Amyloid-PET. Ich würde ein Glukose-PET machen, weil mich das Amyloid-PET in dieser Situation meiner Meinung nach nicht entscheidend weiterbringt. Es ist richtig, dass das Amyloid-PET auch weiterhin sicherlich als Goldstandard gelten kann für die Amyloid-Beladung des Gehirnes. Ich würde dieses auch gleichwertig sehen für die Liquor-Diagnostik, wenn all die Dinge beachtet werden, die wir hier schon angesprochen haben. In dieser spezifischen Konstellation ist dann meiner Meinung nach aber tatsächlich durch das Amyloid-PET kein entscheidender zusätzlicher Hinweis zu gewinnen, sondern da würde ich mich tatsächlich für das Glukose-PET entscheiden.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Ich bezog mich jetzt explizit auf Konstellationen, wo das Amyloid zum Beispiel, wir haben einen bestimmten Amyloid-Quotienten bei uns 41:42, der Grenzwert ist bei uns 0,1. Wenn wir beispielsweise bei 0,1 liegen, das sind die Konstellationen, wo wir die Erfahrung gemacht haben, dass das Amyloid-PET dann eine eindeutige Hilfe war.

Ich geben Ihnen vollkommen recht, wenn im Liquor kein Amyloid-Nachweis war, dann machen wir auch nicht das Amyloid-PET, um dann zusagen: Vielleicht ist doch Amyloid da; sondern wir sagen, dann gehen wir auch in Richtung FDG-PET, um dann zu sagen: Okay, wir grenzen das von anderen Demenzformen ab. Also, es ist sicherlich dann halt auch ein bisschen unterschiedlich, je nachdem, wie das klinische Setting oder wie der Patient da ist; wenn das sonst insgesamt natürlich so passt, wo man sagt, okay, die CERAD-Batterie hat gepasst, die Klinik passt, die Anamnese ist typisch, der Liquor-Befund war jetzt grenzwertig, dann machen da auch kein Aufsehen drum. Aber, wenn da zu viele Puzzelstücke grenzwertig sind, dann gönnen wir uns das schon mal. In der Regel hat es dann von „unsicher“ für uns zu „sehr sicher“ geführt.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ich wollte diese Diskussion gar nicht noch vertiefen. Weil ich glaube, sonst kommen wir jetzt wirklich in so ein sehr filigranes medizinisches Proseminar. Vielleicht kann man den Gordischen Knoten an der Stelle durchhauen, dass wir sagen: Jetzt gehen wir noch einmal zurück und schauen in die Versorgung hinein. Ich glaube, diese Diskussion, ob wir eher Liquorpunktion oder lieber Amyloid-PET machen würden, da würde ich in der idealen Welt eigentlich sagen, dass wir eines von beiden machen würden, je nachdem was verfügbar ist und was vielleicht auch dem Patientenwunsch entspricht. Wenn wir sagen, es gibt einen Bedarf an der Liquorpunktion in der deutlich höheren Zahl der Fälle als sie tatsächlich in der Versorgung heute durchgeführt wird und auch in absehbarer Zeit entsprechend durchgeführt wird, dann wäre unser Vorschlag – ich gehe jetzt schon etwas weiter in diesem Fragenkatalog, dass wir sagen: Aus unserer Sicht, sollten die Patienten, die im Rahmen der Versorgung eine Liquorpunktion bekommen, im Rahmen dieser Erprobungsstudie gar nicht eingeschlossen werden. Wir denken, dass das auch sinnvoll ist. Da gibt es ja gar keinen Dissens. Sondern, wir sollten uns auf die fokussieren, die eben keine Liquorpunktion bekommen, obwohl es eigentlich im Rahmen dieser Standarddiagnostik bei unklarer Demenz, unsicherer Demenz sinnvoll ist: Denn das sind wesentlich mehr Patienten als diejenigen, die die Liquorpunktion bekommen; schlicht und einfach, weil die Durchdringung dieser Methode in der Routineversorgung deutlich geringer als 50 Prozent ist, vielleicht bei 30 Prozent, wenn wir sehr, sehr optimistisch sind.

Natürlich können wir jetzt noch einmal über Dopamin-SPECT reden und über andere Dinge, die man natürlich auch noch alle machen kann, um an der Stelle die Diskussion vielleicht noch einmal auf die Versorgung zurückzuführen, vielleicht auch auf die Zielstellung dieser Erprobungsstudie.

GS: Ich habe jetzt die Frage 11 als zweimal verneint gefunden. Da steht ja, ob das Amyloid-PET vorgeschaltet werden soll. Ich habe zweimal gehört: Nein, danach. Oder war das ein Missverständnis?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ich habe Herrn Onur so verstanden, dass es nachgeschaltet ist, weil es im Moment nicht erstattet wird.

GS: Ich hatte gerade Probleme zu verstehen, wenn es nicht in der Versorgung ist, kann man es aber nachgeschaltet erbringen? Oder?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja. Wir denken am Ende ja an unsere Patienten.

GS: Der Blick geht ja auch nach vorne in die künftige Versorgung. In den Fragen 11 und 12 geht es darum, ob es in Zukunft vor- oder nachgeschaltet werden soll oder sogar ersetzend durchgeführt wird. Das sind die Fragen, die hier mit 11 und 12 angesprochen werden. – Noch einmal Herr Teipel.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Nur ganz kurz. Ich finde diesen Begriff vorgeschaltet vielleicht an der Stelle gar nicht so sinnvoll, sondern vielleicht eher so, entweder oder, eine von den beiden Untersuchungen; beide sind ähnlich aussagekräftig; und eine von beiden sollte denn auch gemacht werden. Man könnte jetzt argumentieren aufgrund der geringen Invasivität oder wahrgenommenen Invasivität und der höheren Akzeptanz bei den Patienten, könnte man es vorschalten. Aber das ist glaube ich eine Diskussion, die wir – das hatte ich vorhin versucht, auszudrücken – an der Stelle vielleicht gar nicht abschließend irgendwie klären müssen, weil wir sagen können: Wenn wir eine Studie in der jetzigen Versorgungssituation machen, dann wird sich Zwang gar nicht ergeben, das eine vor das andere zu setzen, weil die Liquorpunktion ohnehin nicht in der Frequenz gemacht wird, in der man es sich eigentlich wünschen würde.

AG: Ich würde mich gerne bei Ihnen vergewissern, ob ich Sie richtig verstanden habe. Als Mathematikerin darf ich das hoffentlich. Eine erste Frage ist ja: Woher kommt diese Population von Patientinnen und Patienten mit einer Demenz unklarer Ätiologie bzw. die Population von Patienten mit einer unsicheren Alzheimer-Demenz-Diagnose? Ich habe Sie jetzt so verstanden, diese Menschen kommen daher, dass die Liquorpunktion eben nicht bei ihnen gemacht wurde: Weil sie nicht möglich; weil sie sie abgelehnt haben, oder weil sie ihnen gar nicht ans Herz gelegt wurde, oder nicht verfügbar war – wie auch immer. Habe ich das richtig verstanden?

[Zustimmung.]

GS: Haben Sie sonst noch Fragen zu 11 und 12?

AG: Da schließt sich meine nächste Frage an: Wir hatten ja dahingehend gefragt: Wo ordnet sich nach Ihrer Einschätzung das Amyloid-PET ein im diagnostischen Ablauf, im diagnostischen Pfad? Ich habe es jetzt so verstanden – das ist eigentlich sehr klar, bis vielleicht auf ein paar Subfragestellungen –, für unsere Studie und für eine zukünftige Routineversorgung, tritt das Amyloid-PET genau an die Stelle, an der Sie eigentlich die Liquorpunktion- und -diagnostik machen würden. Aber wir sind ja jetzt in diesem Kollektiv von Menschen, bei denen keine Liquorpunktion durchgeführt wird. Ist das richtig? Es ist quasi ein Ersatz für eine Liquorpunktion, aber in einem Kollektiv von Menschen, bei denen eine Liquorpunktion irgendwie nicht gemacht wird.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Herr Peters hat das ja eben ausgeführt, dass er sich vorstellen kann, dass in bestimmten Konstellationen die Liquorpunktion nicht mehr nötig wäre. Es wäre dann eine Voraussetzung, wenn das Amyloid-PET beispielsweise das ergeben würde, man auch noch die andere Diagnostik hat, mit MRT zum Beispiel, wo man sagt, da ist der Normaldruckhydrozephalus unwahrscheinlich. Wenn alles so zusammenpasst und eine entzündliche Genese auch nicht infrage kommt, weil die Anamnese dazu nicht passt, wäre es eine Konstellation, wo man dann auf eine Liquorpunktion verzichten könnte; und das wäre sicherlich häufiger der Fall, wenn man das Amyloid-PET hat, als das jetzt der Fall ist.

AG: Ja, der Hinweis ist wichtig. Vielen Dank. Ich hatte es mir bislang so vorgestellt, dass unser Patientenkollektiv, an das wir jetzt im Kontext der Erprobungsstudie denken, ausschließlich solche Patientinnen und Patienten umfasst, bei denen Sie zu dem Punkt kommen würden, zu sagen: Eigentlich brauche

ich jetzt eine Liquordiagnostik, um weitermachen zu können. Die Patienten, bei denen man schon vorher fertig ist, zum Beispiel nach dem MRT, schlagen dann gar nicht für unsere Studie auf. Also gehören einfach gar nicht zu den Menschen mit einer Demenz unklarer Ätiologie oder mit einer unsicheren Alzheimer-Demenz-Diagnose. Ist das so richtig?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja, Sie haben das in kurzen Worten wesentlich klarer zusammengefasst, als wir in der langen Erläuterung. Noch einmal zur Erläuterung: Wenn wir das operationalisieren, dann würden wir sagen: Das sind die Patienten, wo eine ICD-10 F03 gegeben wird im Versorgungssystem. Das ist eine klare Nummer. Da kann ich sagen; okay ICD-10 F03 unklare Demenz, oder wo der Arzt sagt: Ich stelle eine Diagnose, ich bin mir aber unsicher, und dann kann man – das kommt auch nachher in der Frage – das unterschiedlich operationalisieren; man kann es binär operationalisieren und sagen: Ja, Arzt bist zu sicher, bist du unsicher, oder einige Studien nutzen auch ein Cut-Off, dass sie sagen ist die Sicherheit bei – ein häufiger Cut-Off sind 85 Prozent – also bis du dir zu 85 Prozent oder mehr sicher und dann ist das ein sichere Diagnose bzw. bist du dir entsprechend unsicher, dann ist es eine unsichere Diagnose. Also, das sind Konstrukte, die man in einem Versorgungskontext operationalisieren kann, um genau das, was Sie sagen, entsprechend zu identifizieren.

AG: Genau in dem Zusammenhang fragen wir uns gerade, bei wieviel Prozent denn überhaupt die fortführende Diagnostik initiiert ist, weil noch keine klare Diagnose gegeben wurde? Also bei wieviel Prozent von Patienten mit Demenzsyndrom ist nach der rein kognitiven Testung schon klar, dass es Alzheimer ist?

GS: Wer möchte antworten?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Wir hatten die Zahlen mal zusammengestellt – ich finde es gerade nicht, ich habe es auch nicht genau im Kopf. Ich weiß nicht, ob es Frau Graf im Kopf hat – auch nicht. Wenn wir uns die inzidenten Demenzfälle anschauen, ungefähr 300.000 pro Jahr in Deutschland, da hat Herr Peters auch schon gesagt, es geht uns hier jetzt nicht um die schweren Demenzfälle, aber über die Inzidenz sind es auch in der Regel die leichten Fälle, also das ist unsere Grundgesamtheit; da kann man jetzt ein bisschen hin und her rechnen – vielleicht findet es jetzt Frau Graf – also, wir sind im Bereich einiger 10.000 Patienten, aber nicht alle – – wir hatten das irgendwo mal zusammengetragen, sonst müssen wir es noch einmal nachschieben. Also, es ist eine Subgruppe dieser 300.000, um die 60.000 plus minus, das können wir noch herausuchen.

Man muss ehrlicherweise sagen in einem idealisierten Setting. Wenn ich jetzt nur gehen würde und sage ICD-10 F03, dann wäre ich im hausärztlichen Setting bei 66 Prozent und im fachärztlichen Setting bei 30 Prozent der Patienten, die eine unklare Demenz-Diagnose per Kodierung in den GKV-Daten bekommen. Das wäre quasi die Obergrenze.

Wenn man jetzt aber sagt, im Rahmen der Studie wird ja auch ein gewisser Standard hineinkommen. Das heißt, es ist ja schon so, dass da auch Prozesse nach meinem Verständnis in die Versorgung hineinkommen, die eigentlich auch versorgungsüblich sein sollten, aber nicht sind, dann würden wir davon ausgehen, dass diese Zahl noch einmal runtergeht. Also, dies waren diese Zahlen hier, wo wir gesagt hatten, zweidrittel würden wir schon mal ausschließen, weil die anderweitig abzuklären sind. Das heißt, wir würden vielleicht von einem Oberwert von 100.000 Patienten pro Jahr maximal ausgehen. Aber vielleicht könnte ihr das auch noch einmal einschätzen. Also, es sind beileibe nicht alle, wo das relevant ist.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Ihr sagt, zwei Drittel sind schon geklärt?

Herr Prof. Teipel (DZNE): In dem etwas optimistischen Setting.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Ich hätte jetzt aus meiner klinischen Erfahrung gesagt: Zunächst einmal ganz klar, wir befinden uns hier im Korridor – ich beziehe mich wieder auf den MMSE zwischen gerne 18 Punkten, ich hatte 20 und 26 vorgeschlagen. Ich betone noch einmal, dass es viele Patienten sind, weil genau in diesem Bereich kommen die Beschwerden, ist die Grenze zum Demenzsyndrom erreicht; kommt es zu Problemen im Alltag; wird der Niedergelassene involviert. Und dann drängt eben die Diagnose.

In meiner Wahrnehmung sind das um die 50 Prozent, wo sich dann nach entsprechender Diagnostik, die umfasst CERAD-Testbatterie und Bildgebung, keine eindeutige Diagnose findet, die so klar ist, dass sie uns mit hinreichender und befriedigender Sicherheit sagt: Das ist eine Alzheimer-Erkrankung, das ist eine Alzheimer-Demenz. Ich bin da bei 50 Prozent. Ihr habt ein bisschen mehr Sicherheit. Ich würde irgendwo dazwischen euch und uns meine Realität verorten.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ich hatte noch einmal nachgeschaut. Wir hatten da schon, die wo eine Liquorpunktion gemacht wird, schon ausgeschlossen und dann kommen wir genau auf eure Zahlen. Also, wenn wir von diesen 50 Prozent die wegnehmen, wo eine Liquorpunktion auch im Rahmen der jetzigen Versorgung stattfindet, dann sind wir bei einem guten Drittel, was dann übrigbleibt.

GS: Ich greife schon ein bisschen vor. Die Fragen kommen auch noch, was die weitere Therapie, Antidementiva-Behandlung angeht. Wenn wir uns unsere Studienpopulation mit Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie oder mit unsicherer Diagnose vorstellen, das sind 50 bis 70 Prozent, wo auch immer die Zahlen liegen und auch nur wenige von denen eine Liquorpunktion bekommen würden. Wie geht es bei diesen Patienten dann weiter? In der Studie kommen sie für die Amyloid-PET ja infrage. Das ist ja womöglich unsere Population. Was würden sie denn sonst bekommen, oder wie wäre sonst das weitere Vorgehen?

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Das kann ich ganz pragmatisch beantworten. Das kommt sehr wieder auf den behandelnden Arzt und auf die drängenden Angehörigen an. Wenn die Angehörigen sagen: Das ist jetzt alles nicht so schlimm; gut, lässt sich jetzt nicht so endgültig klären; wir warten mal ab. Dann passiert häufig einfach schlichtweg und ergreifend gar nichts. Wenn die Belastung in der Familie, in dem Kreis, vielleicht auch beim Patienten hoch ist und er sagt: Es muss jetzt aber etwas passieren, dann wird in der Regel probatorisch ein Antidementivum verschrieben in der Annahme, dass das die Therapie der Wahl ist.

Und dann muss man auch sagen: Ich beobachte Krankheitsverläufe seit über fünfzehn Jahren. Viele der Patienten, die ich heute noch habe, kenne ich schon seit acht, neun Jahren. Es ist letzten Endes das Wesen der chronischen neurogenerativen Erkrankungen, dass sich die richtige Diagnose immer im Verlauf irgendwann ergibt. Nur das Problematische ist eben, dass man möglicherweise zur Kenntnis muss, dass man den Patienten viel früher hätte behandeln können und dadurch möglicherweise ihm Besseres getan hätte –, um es einfacher auszudrücken.

GS Die Rückfrage bezieht sich noch einmal auf die Antidementiva-Gabe, weil im Einschätzungsverfahren – ich glaube auch in der Koordinationsgruppe – gesagt wurde, so wie wir es bis dato formuliert hatten, das sind eher Fälle der Einzelfallentscheidung. Weil Sie eben sagten: Abwarten, womöglich, wenn die Angehörigen Druck machen, vielleicht doch noch einmal weiterführende, vielleicht Liquor-

punktion – ich weiß es nicht –, oder dann Antidementiva verschreiben. Aber ich habe das so verstanden, dass das doch eher eine Einzelfallentscheidung ist. Oder ist das genau das, was Sie sagten, Herr Peters?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Sie hatte sich noch einmal bezogen auf diese ursprüngliche Anfrage des G-BA. Da fanden wir sozusagen eine Unklarheit in der Fragestellung, weil ich glaube, damals wurde formuliert: Patienten, bei denen eine unsichere Alzheimer-Diagnose besteht, gleichzeitig aber die Indikation zu einer Antidementivum gegeben ist. Das war für uns ein bisschen Widerspruch, weil wir sagen würden: Wenn die klare Indikation zu einem Antidementivum gegeben ist, dann ist eigentlich nicht eine unsichere Diagnose bestehend. Das ist sozusagen die eine Gruppe der Patienten, die eine sichere Alzheimer-Diagnose hat, wo eine Indikation dann besteht. Die GKV-Daten sagen uns auch hier, in dieser Konstellation wird in 50 Prozent der Fälle tatsächlich eine Versorgung auch ein Antidementivum gegeben. Das betrifft nicht die Zentren, die wir hier vielleicht vertreten, aber es betrifft die Breite der Versorgung. Im Fall einer unsicheren Demenz-Diagnose ist es dann tatsächlich eine Einzelfallentscheidung.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Ich glaube, man muss an der Stelle noch eine Ergänzung machen. Erst einmal ja, das ist eine Einzelfallentscheidung. Ich glaube, das würde ich so sehen, dass es eine Einzelfallentscheidung ist.

Im Hinblick auf die Antidementiva: Man muss noch einmal berücksichtigen, dass es ja nicht das generell wirksame Antidementivum gibt. Sondern, dass die Antidementiva, die zugelassen sind, sind ja zugelassen für eine bestimmte Indikation; bei den Acetylcholinesterase-Inhibitoren ist es erst einmal generell die Alzheimer-Erkrankung; das Rivastigmin besitzt noch eine Zulassung zusätzlich für die Behandlung der Parkinson-Demenz. Darüber hinaus gibt Nootropika, es gibt Ginkgo, es gibt Piracetam, was noch einen gewissen Marktanteil hat. Aber die sind eben – und wir konzentrieren uns ja hier auf die Alzheimer-Erkrankung – nicht spezifisch wirksam für die Demenz vom Alzheimer-Typ. Ich glaube, es ist unstrittig, dass die höchsten Effektstärken – das hat ja auch das IQWiG untersucht – für die Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei der Alzheimer-Demenz nachzuweisen sind.

AG: Mich würde die Frage interessieren oder Ihre Einschätzung: Sie haben das gerade beschrieben, Herr Peters, dass es Leute gibt, die sagen, wir lassen das jetzt auf sich beruhen usw. und dann passiert möglicherweise auch nichts. Wie wäre Ihre Einschätzung, wenn man das Amyloid-PET statt einer Liquorpunktion anbieten würde, würde sich dann die Bereitschaft sich weiter diagnostizieren zu lassen gesteigert werden?

Meine zweite Frage bezieht sich noch einmal auf die Antwort, die Sie eigentlich zu Frage 3 gegeben haben. Sie haben da berichtet, dass bei Amyloid-PET häufiger eine Diagnoseänderung die Folge ist. Da würde mich interessieren, gibt es mehr Bestätigungsdiagnosen oder gibt es dann auch Aufhebung von zuvor gestellten Alzheimer-Diagnosen, die dann als nichtstimmig sich herausstellen? Wie ist da ungefähr das Verhältnis?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Zur ersten Frage: Zur Diagnose gehören immer zwei. Einer der quasi die Krankheit hat und einer, in der Regel der Arzt, der die Diagnostik macht. Ich glaube die Bereitschaft von beiden wird natürlich zunehmen, abgesehen von der Gruppe, die wir hier ein bisschen repräsentieren, die eine Liquorpunktion eher empfehlen und auch durchführen. Aber die Bereitschaft würde, glaube ich, auf beiden Seiten zunehmen. Das sehen vielleicht auch im Bereich der Bildgebung. Eine MRT- oder CT-Untersuchung wird ja doch – – – Da gab es jetzt auch Daten, 2011 wurde eine struktu-

relle Bildgebung nach den GKV-Daten im niedergelassenen Bereich in 18 Prozent der Fälle durchgeführt. Bei der Demenzdiagnostik 2016/17 in deutlich über 40, knapp unter 50 Prozent. Also, da gibt es im Bereich der Bildgebung einen klaren Trend, dass das jetzt auch von – – – Ich glaube, das liegt wirklich an den Diagnostikern, die das akzeptieren.

Zum zweiten Teil der Frage: Es ist so, dass die Studien zeigen, dass es Übergänge gibt von – – – Wenn man es sich mal anschaut, es gibt Patienten, wo eine sichere Alzheimer-Diagnose gestellt ist, wo es dann immerhin in knapp einem Viertel der Fälle dann eine Änderung gibt, das Amyloid-PET negativ ist. Das wäre bei einer Liquorpunktion ähnlich. Das ist jetzt nicht ein Spezifikum der Amyloid-PET-Untersuchung, sondern generell des Nachweises des Amyloid. Also in einem Viertel der Fälle gibt sozusagen Wechsel von der sicheren Alzheimer-Diagnose zum Ausschluss einer Alzheimer-Pathologie, die dann natürlich zur Folge hat, dass man dann doch noch einmal guckt, vielleicht ist es dann doch noch etwas Anderes. Dann sind wir wieder beim Thema – was vorhin ja schon diskutiert wurde – seltenere Ursachen, die dann noch einmal gezielt adressiert würden.

Das Zweite ist: Wenn ich eine unsichere Diagnose habe, dann wird in etwa 60 Prozent der Fälle die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit aus Amyloid-PET, das gilt auch erneut für die Liquorpunktion ähnlich, eben dann gewonnen. Also wir reden schon von substantiellen Prozentzahlen, wo es in beide Richtungen Diagnoseänderungen gibt.

GS: Und die zweite Frage?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja, das war ja die zweite Frage die Diagnoseänderung.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Ich sehe das ganz genauso. Es gibt Diagnoseänderungen in beide Richtungen. Ich möchte noch einmal hier dieses Beispiel gerade aus der Psychiatrie besonders mit erwähnen: Es gibt ganz besonders bei den depressiven Patienten, die auch kognitive Defizite häufig zeigen und wo zwischen ungebräuchliche Terminologie der Pseudodemenz Anwendung findet, eine Vielzahl, die sich allein aufgrund der Erkrankung sicherlich nicht zu einer invasiven Diagnostik entscheiden können. Gerade da sehe ich auch noch einmal eine bisher nicht erwähnte Stärke der Amyloid-PET-Bildgebung. Gerade da kann besonders der Verdacht einer chronischen neurogenerativen Erkrankung vom Alzheimer-Typ durch die Anwendung der Amyloid-PET-Bildgebung ausgeräumt werden. Ansonsten schließe ich mich den Prozentzahlen von Herrn Teipel an.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Bezüglich der Meinungsänderungen würde ich mich auch anschließen. Bezüglich der Bereitschaft bin ich mir nicht so sicher. Auf Patientenseite bin ich mir ziemlich sicher, dass die Bereitschaft deutlich steigen würde. Es gibt doch viele, die sich punktieren lassen, die aber, wenn sie die Möglichkeit hätten, auch anders zu einer Diagnose zu kommen, eher – – – Die Liquorpunktion hat einen schlechten Ruf, wird als sehr unangenehm wahrgenommen; in der klinischen Erfahrung ist es meistens nicht so schlimm wie es dann erwartet wird; das sagen überwiegend die Patienten – aber nichtsdestotrotz, wenn man es noch nie über sich ergehen lassen hat, ist das etwas, was sehr abschreckend ist und auch einen invasiven Charakter hat. Wenn man über den Teich guckt: In den USA ist es auch so, dass Liquorpunktionen deutlich zurückgegangen sind, weil auch Klageverfahren da Laufen in Richtung Körperverletzung. Das ist tatsächlich etwas, was eine gewisse Dimension hat.

Auf der Ärzteseite, der niedergelassenen Seite, bin ich mir gar nicht so sicher, ob da die Bereitschaft auch jetzt so groß wäre zu sagen, wir machen ein Amyloid-PET. Also in dem Moment, wo es eine Therapie gäbe, ziemlich sicher. Es könnte mir schon vorstellen, dass im niedergelassenen Bereich dort auch dann das Gefühl aufkommt, hier hat das Zentrum mal wieder über das Ziel geschossen. Da wäre ich mir nicht so sicher, ob die niedergelassenen da so mitmachen würden.

Herr Prof. Krause (DGN): Ich würde dazu kurz kommentieren: Meine eigenen Erfahrungen sind da etwas anders. Ich glaube, es ist wichtig, dass es in einem Zentrum stattfindet. Das sind meistens auch Kooperationsnetze mit der Niederlassung. Und in den Setups, wo es enge Kooperationen gibt, ist es eigentlich gut angenommen. Von daher sehe ich auch vonseiten der Niedergelassenen durchaus die Tendenz, dass sie das auch unterstützen.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Auf jeden Fall besser werdend. Aber ich projiziere so ein bisschen von der Erfahrung aus vom MRT her. Wenn wir Patienten in der Sprechstunde sehen, beispielsweise ein MRT empfehlen; das wird besser über die Jahre; es wird jetzt deutlich häufiger angenommen. Aber ich bin immer wieder in Diskussionen im Niedergelassenen: Muss das MRT jetzt sein? Das kommt immer wieder mal vor. Glücklicherweise immer weniger werdend, aber das ist schon ein Thema. Aber das wird sich schlagartig ändern natürlich, wenn es eine therapeutische Konsequenz hätte, da gäbe es natürlich gar keine Diskussionen.

Herr Prof. Dr. Schlamann (DRG): Das hängt aber auch von der Aussagequalität der Untersuchung ab. Wenn die Untersuchung ausgeht wie das Hornberger Schießen und anschließend nichts dabei herumkommt, dann ist die Akzeptanz bei den Zuweisern entsprechend gering. Das sehen wir beim MRT ganz genauso. Aber wenn wirklich eine Aussage nach der Untersuchung dasteht, die am Ende vielleicht sogar eine Therapie bedeutet oder umwirft, dann ist die Akzeptanz relativ zügig gegeben und wird auch dann immer mehr.

GS: Danke erst einmal dafür. Noch eine Frage..

AG: Genau in dem Zusammenhang habe ich die Frage: Herr Professor Peters, Sie sagten gerade, dass Sie Patienten betreuen und dass Sie dem einen oder anderen gerne früher geholfen hätten. In dem Zusammenhang die Frage: In welche Richtung geht denn diese Hilfe? Ist es so, dass Antidementiva im Moment sehr restriktiv verordnet werden und es mehr Patienten mit einer vernünftigen Diagnose beispielsweise nach Amyloid-PET hätten bekommen müssen? Oder ist es eher umgekehrt, dass zu viel gegeben wird und durch eine vernünftige Diagnose da letztlich das Patientenkontingent genau eingeschränkt werden könnte?

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Es ist sicherlich eher das Erstere der Fall. Da gibt es in den letzten Jahren viele Untersuchungen dazu, die zeigen, dass nach allen Berechnungen es eher eine eklatante Unterversorgung mit Antidementiva gibt. Dafür gibt es, glaube ich, viele Hinweise in der Literatur und in der Analyse der Zahlen. Hier geht es um die Lebensqualität von Patienten; hier geht es um die Lebensqualität von Angehörigen. Hier geht es darum, dass durch die rechtzeitige Gabe von Acetylcholinesterase-Inhibitoren in der richtigen Indikation eine Stabilisierung des Ersterkrankungsverlaufs über einen relevanten Zeitraum erreicht werden kann. Es bleibt eine chronisch neurodegenerative Erkrankung, die voraussichtlich mit einer schweren Demenz enden wird. Aber es ist die gewonnene Zeit, die zählt.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Es war eben auch noch einmal Thema mit diesen Management-Umentscheidungsstudien. Da gibt es eine schöne Arbeit aus Amsterdam, die auch sehr breit zusammengestellt einsetzen, die genau auch so eine Fragestellung untersucht haben und zu denselben Prozentzahlen gekommen sind, wie das eben beschrieben wurde. Sie haben aber interessanterweise noch einmal zusätzlich die Patienten auch befragt und die in zwei Gruppen eingeteilt. Einmal in eine Gruppe, die das Ergebnis erfahren hat und eine, die es nicht erfahren hat. Die Gruppe, die es erfahren hat, da gibt es natürlich immer diese Diskussion insbesondere, wenn es in den präklinischen Bereich geht, was

man mit dieser Information macht. Sie konnten gut nachweisen, dass Ängstlichkeit und Unsicherheit bei dem Patientenkollektiv, das aufgeklärt wurde, sich deutlich verbessert hat.

Bei all diesen ganzen Diskussionen, was das alles für einen Effekt hat, welches Medikament eingesetzt werden soll, was sich denn eigentlich in der Therapie ändert, darf man eines nicht vergessen, dass allein das Wissen darum enorm viel ändert. Das ist meine Erfahrung. Ich habe viele Patienten, die kommen und denen ich das auch sage: Die Therapiemöglichkeiten sind begrenzt, auch wenn wir das alles machen. Viele Patienten sagen dann aber, ich will die Diagnostik trotzdem, ein bisschen hilft das Medikament ja auch. Aber, wenn dann das Aufklärungsgespräch über diese Diagnose stattfindet, ist es natürlich erst einmal ein großer Schock; und eigentlich war die Hoffnung, dass da nichts herauskommt. Aber ich erlebe immer wieder, dass Patienten das dann sehr gut annehmen können und dann auch eine gewisse Erleichterung verspüren; und wenn sie dann zu Kontrolluntersuchungen kommen, doch auch besser mit ihrer Situation umgehen können, bevor sie die Diagnose sicher hatten, obwohl sie es möglicherweise auch schon länger geahnt haben. Das ist ein leider wenig untersuchter Aspekt, so dass das leider nicht mit guten Daten zu unterlegen ist. Aber ich glaube, das hat gefühlt einen riesen Effekt für die Patienten.

AG: Ich hätte eine ganz grundsätzliche Frage zu den Demenzformen. Ist das immer so ein ganz einheitliches Bild, oder gibt es da auch Mischformen, die vielleicht nachher für eine Studienpopulation auch noch Implikationen haben, wenn jemand eine vaskuläre Demenz plus eine Alzheimer-Demenz beispielsweise hat?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ich glaube, das sehen wir alle ähnlich. Natürlich gibt es Mischformen. Umgekehrt ist es so, dass es ab einem Alter von 65 Jahren viele der Patienten auch eine Alzheimer-Pathologie haben, die natürlich dann, wenn zusätzlich noch eine Pathologie – Sie hatten es angesprochen – zum Beispiel eine vaskuläre Veränderung dazukommt, dann auch schneller klinisch manifest wird. Das ist sozusagen die Unterscheidung zwischen einer reinen Alzheimer-Erkrankung, einer Alzheimer-Erkrankung mit Ko-Pathologie oder einer anderen Demenzerkrankung, zum Beispiel – wurde schon angesprochen – Parkinson-Demenz-Erkrankung oder Frontotemporale Lobärdegeneration. Es ist tatsächlich so, dass es da auch Mischformen gibt.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Da öffnet sich ein ganz weites Feld. Ich kann da nur ergänzen: Die ganz reine Alzheimer-Erkrankung gibt es fast nicht. Man findet bei jedem älteren Patienten auch eine mindestens minimale vaskuläre Pathologie in einer entsprechenden MRT-Bildgebung, wo wir uns dann häufig unschlüssig darüber sind, ob sie irgendeinen Beitrag leistet zu dem kognitiven Defizit, ja oder nein. Und dann kommen noch andere chronisch neurodegenerative Erkrankungen dazu, die gerade von Herrn Teipel erwähnt wurde. Da kann es auch Mischformen geben. Ich denke da an die Lewy Body-Erkrankung, die einen großen overlap zur Alzheimer-Erkrankung hat.

GS: Ich würde mit Blick auf die Uhr in aller Kürze auf die Frage 13 eingehen. Da hatte sich die Koordinationsgruppe schon gleichwertig geäußert. Gibt es dazu noch Rückmeldungen von den anderen Experten?

Dann würde ich gerne zur Frage 14 kommen. Die Frage zur Liquorpunktion und ob der Ausschluss von Personen mit bzw. mit zeitnah geplanter Liquorpunktion die Rekrutierung gefährden könnte: Im Einschätzungsverfahren gab es die gegenläufigen Antworten, die auch auf den gegenläufigen Zahlen oder den unterschiedlichen Zahlen beruhten. Wenn die Koordinationsgruppe sagte: Durchführung von Liquorpunktion niedrige Zahl und von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie war eine sehr hohe Zahl benannt und auch die Aussage, ein Ausschluss dieser Personen würde die Rekrutierung gefährden.

Sehen Sie das so? Oder hat sich das vielleicht durch unseren heutigen Austausch schon ein bisschen erübrigt?

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Das ist sicherlich einer der Faktoren. Der zweite Faktor ist dieser – ich bin ja nicht in der Koordinierungsgruppe –, ich weiß nicht, wie die Studie geplant ist.

[GS: Wir planen Sie gerade.]

Ich komme aus einem Zentrum, wo wir viele Studien machen. Ich habe Erfahrungen mit Rekrutierungen. Wir rekrutieren viel oder generell lässt es sich deutlich leichter rekrutieren, wenn Patienten aus einem Zentrum kommen. Dazu habe ich aber keine Erfahrungen, wie das ist, wenn man gerade diese Patienten ausschließt, weil sie ohnehin eine Liquor-Diagnostik bekommen, wie die Rekrutierung in der Breite, in der Versorgung funktionieren kann. Das war der zweite Hintergedanke bei der kritischen Einschätzung, dass das möglicherweise dazu führen könnte, dass die Rekrutierung möglicherweise nicht erfolgreich sein könnte.

GS: Herr Teipel, drängt es Sie? – Gerne.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja, ich kann noch etwas sagen. Es sind ja zwei Aspekte. Das eine ist, dass man im Rahmen so einer Erprobungsstudie nach meinem Verständnis sehr nah an der Versorgung sein möchte. Wenn wir jetzt sagen würden, wir nehmen jetzt nur Patienten aus einem High-End-Zentrum, das heute schon die idealtypische Diagnostik durchführt, weil auch nur eine wirklich hoch selektierte Patientenklientel dorthin geschickt wird, würden wir nicht die Versorgungssituation abbilden.

Ich glaube, die Idee einer Versorgungsstudie ist anders, als die in klinischen Studien, die Sie durchführen, die wir natürlich auch durchführen beispielsweise im Rahmen der Phase-III-Pharmastudie. Wir gehen mehr in die Breite der Versorgung und da geht dann die Zahl der Liquorpunktion schon dramatisch runter. Das ist sozusagen wie eine Klippe, wo wir dann herunterfallen. Wir sind jetzt am High-End-Expertenzentrum, da sind wir sehr hoch. Dann geht es wirklich runter bis auf unter ein Prozent in der niedergelassenen Versorgung. Das zu dem einen Punkt.

Das Zweite: Das DZNE hat Erfahrungen mit der Durchführung hausarztnaher und auch populationsnaher Studien im Demenzbereich. Ich stimme zu, das ist eine andere Art von Studie, auch noch einmal eine bisschen andere Art von Setup, als das, was wir im Rahmen der klassischen klinischen Studien durchführen. Aber es gibt natürlich auch da Erfahrungen damit. Ich hatte schon die eine Studie genannt die Delphi-Studie, wo auf Hausarztbasis in Mecklenburg-Vorpommern 7.000 Patienten innerhalb von zwei Jahren gescreent wurden. Das ist eine vom DZNE durchgeführte Interventionsstudie.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Ich möchte mich nur kurz zu der Frage der Rekrutierung äußern. Auch wir machen seit vielen Jahren sehr, sehr viele Studien und auch parallel. Ich glaube, dass sich das Problem der Rekrutierung nicht stellen wird, wenn man ganz gezielt mit einer entsprechenden visibility entsprechend Zentren anfragt. Da sehe ich wirklich kein Problem darin, da muss ich mich ganz klar positionieren. Ich sehe kein Problem in der Rekrutierung.

[Pause]

GS: Die Frage 15 ist unterteilt in a) bis c). Sicherheit der Diagnosestellung in Prozent; Abfolge von Tests, Testbatterien und wie können diese Unsicherheiten ausgeräumt werden oder welche werden toleriert?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja, ich hatte es vorhin schon mit der Antwort auf eine Frage kurz angesprochen. Wenn man sich die Studienlage anschaut, dann wird die unsichere Diagnose einer Alzheimer-

Krankheit operationalisiert durch die Einschätzung des Arztes. Die IDEAS- Studie, eine große Erprobungsstudie in den USA, nutzt eine binäre Einschätzung sicher/unsicher. Andere Studien, die ein ähnliches Design hatten, nutzen einen Cut-off von 85 Prozent, also Sicherheit kleiner 85 Prozent wird als unsichere Diagnose eingeschätzt. Einschätzung größer als 85 Prozent wird als eine sichere Diagnose eingeschätzt.

Da haben wir in dem Sinne keine direkte Präferenz. Wir finden beides machbar. Die binäre Einschätzung ist wahrscheinlich in einem versorgungsnahen Setting etwas einfacher durchführbar, aber beides ist aus unserer Sicht durchaus machbar.

Unklare Diagnose – das hatten wir auch schon gesagt – das ist letztlich die Diagnose kodiert über ICD-10 F03.

GS: Stimmen die anderen zu? Gut. Gibt es noch Fragen dazu? Sonst können wir gleich zügig zu den Fragen 16 und 17 übergehen.

AG: Diese 85 Prozent, das ist Pi mal Daumen? Oder gibt es irgendwelche Tabellen, wo man da nachschaut?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Wir haben ein bisschen Erfahrung damit. Das ist die Arbeitsgruppe von Herrn Klöppel in Freiburg, der hat das auch einmal gemacht; er ist jetzt mittlerweile in Bern. Im Grunde ist es so: Sie geben dem Arzt eine 100-Prozent-Skala, vorne kann er dann ankreuzen – das ist wirklich eher simplizistisch gemacht, also wie sicher bist du dir – und der Arzt ist an der Stelle das Messinstrument.

GS: Okay? Dann können wir zu den Fragen 16 und 17 gehen, die sind ja auch teilweise schon angesprochen worden: Spezielle unsichere, unklare Demenz bei Alzheimer.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Das hatten wir auch schon einmal kurz versucht zusammenzufassen. Da kommt es auf den Kontext an. Herr Dr. Onur hatte es auch schon angesprochen. Wenn man die Forschungskriterien anlegt, dann würde man sagen eine sichere Alzheimer-Demenzdiagnose besteht dann, wenn zum einen das Syndrom einer Demenz feststeht; wenn zum zweiten eine Biomarker-Positivität mit Liquor oder Amyloid-PET nachgewiesen wurde. Das ist der Forschungskontext.

Wenn wir in die Versorgung hineingehen, dann würden wir sagen: Eine sichere Demenzdiagnose ist genauso, wie gerade skizziert, die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit wird kodiert und der Arzt sagt Sicherheit ist gegeben, etwa binär oder über diesen entsprechenden Schwellenwert.

Dann gibt es das Konstrukt „kein sicherer Hinweis auf Alzheimer-Demenz“. Da besteht ein Demenzsyndrom gleichzeitig, aber das ist eigentlich nur über die Biomarker definiert; kein Nachweis einer Alzheimer-Pathologie. Auch das hat Herr Onur vorhin schon einmal angesprochen. Also, da ist dann sozusagen kein Amyloid im Liquor bzw. im PET nachweisbar. Dann ist zwar die Demenz, aber eine Alzheimer-Ursache ist damit ausgeschlossen. Unklare Demenz ist wie gesagt über ICD-10 F03 im Wesentlichen definiert. Das ist erstaunlicherweise in der Versorgung die häufigste gestellte Diagnose, außerhalb von Expertenzentren.

AG: Ich habe genau dazu eine Frage. Als im Prinzip eine Alzheimer-Diagnose beweisend kann man die Liquorpunktion und das Amyloid-PET rechnen? Oder sind auch die letztlich nicht wirklich – ich will nicht von einhundert Prozent sprechen, einhundert Prozent gibt es nicht in der Medizin –, aber in diesem Wording „beweisend“?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja, das würde man schon so sehen. Beide Verfahren würden das quasi machen.

AG: Im Prinzip. Die Kaskade, die wir vorher alle haben mit den verschiedenen Tests und dem CT, die letztlich am Ende aber niemals beweisend sind, da würden Sie Ihre 85-Prozent-Regel ansetzen, wo Sie sagen, da ist sich der Arzt zu 85 Prozent sicher, dass aus dieser Befundlage sich mit hoher Wahrscheinlichkeit sichere Alzheimer-Diagnose ergibt, ohne dass es tatsächlich eine Konstellation gibt, dass diese Befunde für sich beweisend dafür wären?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja. So wie Sie es beschrieben haben, würde ich das sehen. Aber im Versorgungskontext würden wir sagen, dass es viele Fälle gibt, wo das auch wirklich ausreichend ist.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Das ist nicht nur das Gefühle vom Arzt Empfundene, sondern das deckt sich auch mit den Postmortem-Studien. Wenn man diese Diagnostik bis zu dem Zeitpunkt zum Liquor macht und das vergleicht, dass man dann in diesem Bereich kommt. Das variiert natürlich in den Studien, aber den Sprung über 80, 85 schafft man erst mit der weiteren Diagnostik.

GS: Okay. Ein Blick auf die Frage 17 wurde teilweise auch schon angesprochen. Hier geht es noch mit speziellen Fragen weiter: Welche Patienten möglicherweise von der Amyloid-PET-Diagnostik profitieren, unterteilt nach den Buchstaben a) bis c). – Herr Teipel vielleicht noch einmal, soweit Sie es nicht schon gesagt haben?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Der Einschätzung würden wir uns auch anschließen, dass wir sagen würden: Wenn die Konstellation ist, dass im Versorgungskontext eine sichere Diagnose gestellt werden kann, halten wir ein Amyloid-PET und an der Stelle dann auch eine Liquorpunktion nicht für unbedingt erforderlich, sondern es geht dann um die hier beschriebene Gruppe, wo eine unklare oder unsichere Alzheimer-Diagnose besteht.

Ich glaube der Punkt – das hatte ich vorhin schon einmal angesprochen – Patienten mit dem Konstrukt einer unsicheren Diagnose, mit Antidementiva-Indikationen, die in der ursprünglichen Frage des G-BA einmal formuliert war, existiert so eigentlich nicht. Sondern, wenn eine Antidementiva-Indikation besteht, ist das auch die Voraussetzung, dass eine sichere Diagnose besteht. Da gibt es natürlich Ausnahmen. So würde man das definieren.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnlige e. V.): Da gibt es eigentlich nur wieder den Punkt anzubringen mit der mittelgradigen Demenz. Das wäre mir wieder wichtig, das zu betonen. Da ist ein bisschen die Grenze fließend. Wir haben eben schon auf den MMSE bezogen mal von 20, mal von 18 Punkten gesprochen. Also unter den 18 Punkten halte ich die Diagnostik nicht für angebracht.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Das ist ein bisschen Zukunftsmusik, aber es gibt aktuell einige Phase-III-Studien, die quasi als Einschlusskriterium einen Nachweis im Amyloid-PET haben. Das wäre ein potentieller zukünftiger Nutzen, dass, wenn sich tatsächlich da sich mal ein positiver Effekt zeigt, wahrscheinlich eher die Einschlusskriterien dann als Indikationsstellung dann für die – – –Therapien dann herausstellen wird. Von daher wäre das noch eine – – – Also die Studien, die jetzt laufen, die Ende des Jahres, Anfang nächsten Jahres publiziert werden, haben genau diese Einschlusskriterien.

GS: Das war es zur Population. Es sei denn, dass es jetzt noch Fragen dazu gibt. Dann gehen wir zu den Interventionen, Vergleichsintervention über. Fragen 18 bis 21. Los geht es mit der Frage 18. – Herr Teipel möchte vielleicht noch einmal ausführen, nur, was noch nicht gesagt worden ist.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Antidementiva wurden ja schon angesprochen. Das andere hat auch schon Herr Peters in den Vordergrund gestellt, dieser Zusammen auch mit einer depressiven Symptomatik, die auch behandlungsbedürftig, die dann gezielt behandelt werden kann, wo dann auch andere Medikamente gewählt werden, wenn bekannt ist, dass der Depression eine Alzheimererkrankung zusätzlich zugrunde liegt – andere Dosierungen, andere Medikamente; und natürlich auch – das ist vorhin auch schon angesprochen worden – eine gezielte Behandlung der Komorbiditäten.

Eine weitere Konsequenz, die sich ergibt, ist natürlich auch das Unterlassen von Medikation. Wir sehen vielen Patienten, die mit insuffizienten Mengen von Antidepressiva, die keine Depression haben, zu uns kommen mit der Verlegenheitsdiagnose Depression, ist aber dabei aber gar nicht depressiv, bekommt eine insuffiziente Menge von Antidepressiva, weil die weniger natürlich dem Patienten zu vermitteln sind, als irgendwie so eine schwammige „ja, wir wissen auch nicht genau, was es ist“; aber die Dosis reicht dann immer noch, um Nebenwirkungen zu machen. Das heißt, die kann man dann auch an der Stelle weglassen, wenn keine Depression besteht. Das sind so Dinge, die sich zusätzlich zur Antidementiva-Behandlung auf der medizinischen Seite ergeben.

Das andere war schon angesprochen: Die Fokussierung auf die Angehörigen, die gezielte Beratung der Angehörigen über den weiteren Krankheitsverlauf; die Möglichkeiten sich dort auch Entlastung zu verschaffen; die Inanspruchnahme von Leistungen nach Sozialgesetzbuch; auch Schwerpunkt der Alzheimer-Gesellschaft, diese Dinge jetzt auch in die Breite der Versorgung zu tragen, weil das medizinische System an der Stelle etwas dysfunktional ist; vonseiten der Patienten gezielte Maßnahmen – da sind wir wieder bei den leichtgradigen Demenzstadien – Erhöhung der Selbstwirksamkeit, zum Beispiel durch kognitive Maßnahmen, also kognitive Rehabilitation, kognitives Training, kognitive Stimulation, letztere, die auch in den Leitlinien empfohlen wird, also kognitive Stimulation nach Spector zum Beispiel.

GS: Gibt es Ergänzungen?

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Noch einmal zur Erinnerung: Der Normaldruckhydrozephalus, wo dann eine OP anstehen würde mit einem Shunt.

AG: Noch einmal für mein Verständnis vom Patientenmanagement. Also, eine Patientin oder ein Patient, der eine demenzielle Symptomatik hat, auch mit einem entsprechenden Score im Mini Mental State-Test, würde, so lange er keine gesicherte Alzheimer-Demenz hat, keine kognitiven Angebote bekommen, oder keine Trainingsangebote, keine sonstigen nichtmedikamentösen Angebote?

Herr Prof. Teipel (DZNE): In der Realität der Versorgung, ja, gibt es keine Angebote. Selbst wenn Sie die sichere Diagnose haben, werden Sie in der Versorgung selten das Angebot haben. Aber es ist grundsätzlich indiziert nach Leitlinie. Das andere ist: Wenn Sie diese unsichere Diagnose haben, dann ist sozusagen dieser Zugang zu den positiven Maßnahmen nicht gegeben. Das ist dann immer so in der Schwebe. Die Patienten bekommen dann keine Beratung bezüglich a) Pflegestufe, keine Beratung bezüglich Inanspruchnahme von Entlastungsleistungen. Weil es immer heißt: Die Diagnose ist ja immer noch unsicher. Dann bekommen sie, wie gesagt, so halbscharige Dinge wie ein Antidepressivum. Das ist nichts Halbes und nichts Ganzes, was dann passiert.

Die sichere Diagnose ist für den Patienten – das hat Herr Onur auch schon angesprochen – häufig deswegen Entlastung, weil dann endlich mal klar ist, was Sache ist.

[AG: Durch den Ausschluss.]

Auch durch den Ausschluss natürlich umgekehrt, aber auch im positiven Nachweissinne. Das betrifft das gesamte Versorgungssystem, weil dann eine klare Grundlage ist, zu beraten und die Leistungen, die es gibt, auch zu vermitteln. Das ist eher ein Problem bei der Funktion des Versorgungssystems an der Stelle. Was ist der Trigger im Versorgungssystem, um tatsächlich wirksam zu werden. Natürlich haben Sie Recht. Man könnte sagen: Wenn die Demenz besteht, egal aufgrund welcher Ursache, sollte man diese Dinge, vielleicht jetzt nicht ein gezieltes Gedächtnistraining, aber beispielsweise eine ambulante Unterstützung der Angehörigen usw. schon in die Wege leiten.

AG: Das wäre auch meine Frage, ob Sie da einen Systemfehler sehen? Weiterhin habe ich noch die Frage, weil Sie auch schriftlich geantwortet haben, dass psychotische Symptome anders behandelt werden, wenn eine Alzheimer-Demenz vorliegt. Oder habe ich das falsch verstanden? Dann wäre die Frage, wie ich es richtig verstehen soll. Gilt das für Patientinnen und Patienten mit Demenz, die Antipsychotika oder Neuroleptika in einer anderen Dosierung erhalten sollen? Oder gilt das speziell für Patientinnen und Patienten mit einer Alzheimer-Genese ihrer Demenz?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Das ist an der Stelle vielleicht ein Lesefehler. Wir haben nicht psychotische, sondern psychiatrische Erkrankungen geschrieben, das ist ein Unterschied. Wir beziehen uns da insbesondere auf die Depression. Ganz konkret an der Stelle: Es gibt Medikamente, die seit vielen Jahren in der Antidepressiven-Behandlung eingesetzt werden, sogenannte Trizyklika, die sehr starke anticholinerge Nebenwirkungen haben. Und bei älteren Patienten insgesamt, aber speziell beim Vorliegen Alzheimer-Krankheit eigentlich kontraindiziert sind.

Auf Antipsychotika sind wir in unserer Stellungnahme nicht eingegangen, sondern psychiatrisch. Und haben uns primär dort auf die Depression bezogen. Ich glaube, da sind wir uns auch alle einig, dass Antipsychotika eigentlich in der Demenzbehandlung keinen Platz haben, wobei es natürlich Konstellationen gibt, wo es dann angesichts des gegebenen Versorgungssystems manchmal auch nicht anders geht, aber das ist nicht die Behandlung, die wir uns wünschen würden. Das gilt insbesondere für die Alzheimer-Demenz, aber natürlich genauso für die Lewy-Körperchen-Erkrankung, die von Antipsychotikern extreme Nebenwirkungen haben können.

GS: Herr Onur hatte sich noch gemeldet zu einer Frage, die glaube ich, zwei Fragen vorher waren.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Das wollte ich nur bestätigen. Es gibt Patienten, die nur kommen und sagen: Mir ist es eigentlich klar, mir ist klar, dass ich eine Demenz habe, die dann zu ins Zentrum kommen, um die Diagnose, diesen Verdacht aufgestrichen zu bekommen, weil sie Leistungen nicht bekommen. Das ist ein großes Problem.

Zu den Antipsychotika: Neben der Depression ist es so, wie Sie, Herr Teipel, es eben beschrieben haben, dass manchmal es nicht anders geht, dass man Neuroleptika einsetzt. In dem Kontext ist es aber auch sehr relevant, weil man mit dieser Diagnose eher noch in einem begrenzteren Zeitraum machen würde, deutlich niedriger dosieren würde, als es in einem klassischen psychiatrischen Krankheitsbild der Fall wäre. Sodass das eine deutliche Änderung der Medikation nach sich zieht.

AG: Bei jeder Form der Demenz und nur speziell bei der Alzheimer-Demenz?

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Das variiert von der Demenz. Also die Lewy-Körperchen-Demenz geht man anders an. Da fallen noch einmal deutlich mehr Medikamente heraus als es bei der Alzheimer-Demenz ist oder bei der Parkinson-Demenz. Das variiert, aber es ist eigentlich letztlich für jede Diagnose schon so, dass es mit ins Kalkül mit reingenommen wird. Manchmal geht es nicht anders, aber das ist schon etwas, was man berücksichtigt. Aber dazu kann Herr Peters wahrscheinlich mehr sagen.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnlige e. V.): Ich sehe da schon noch auch einen Nutzen in dem Bereich. Zum einen hatten wir hier gerade angesprochen, die Antipsychotika bei der Lewy-Body-Demenz, die empfohlen werden können, beschränken sich eigentlich auf zwei Präparate; während bei der Alzheimer-Erkrankung grundsätzlich erst einmal ein weiteres Spektrum möglich. Gleichzeitig gilt aber auch das, was Herr Teipel gesagt hat, dass wir natürlich unbedingt den Einsatz von Neuroleptika vermeiden wollen bzw. sehr, sehr niedrige Dosen einsetzen wollen. Am Ende ist aber auch trotzdem auch notwendig und sinnvoll, Neuroleptika niedrigdosiert einzusetzen, insbesondere, um im fortgeschrittenen Stadien von Demenz-Erkrankungen Verhaltensauffälligkeit zu behandeln.

AG: Ich muss jetzt noch einmal nachfragen: Bei der ja auch, glaube ich, häufigen Demenzform vaskuläre Demenz, würde man da eine ähnliche Vermeidung von Neuroleptika und eine ähnliche Dosierungsmaßnahme ergreifen, wie bei Alzheimer-Demenz?

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnlige e. V.): Das wird sehr speziell. Es gibt einzelne Neuroleptika, die einen Rote-Hand-Brief beispielsweise haben. Ich denke da an Risperidon für vaskuläre Ereignisse, wo man über eine gewisse Dosierung nicht hinausgehen darf. Es gibt solche Spezialfälle, aber ich glaube das ist dann wirklich sehr fachärztlich, wo das Anwendung findet.

GS: Okay, das ist das Kapitel Intervention, Vergleichsintervention. Wenn dazu keine weiteren Fragen gibt – ich schaue in die Runde – gehen wir zu den Endpunkten. Fragen 19 bis 21. Welche Endpunkte würden Sie für sinnvoll erachten? – Frau Graf.

Zuerst noch eine Frage zum Block vorher? Okay.

AG: Ja, es tut mir leid. Wir haben uns gerade besprochen, ob wir es nun richtig verstanden haben. Die Frage wäre noch einmal: Jetzt nicht so spezifisch fachärztlich zur Frage der Dosierung der psychiatrischen Arzneimittel; die Frage: unterscheiden sich eine Alzheimer-Demenz, eine vaskuläre Demenz oder eine Mischform der Demenz im Hinblick auf diese Frage der Medikamente, der Medikamentendosierung?

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Ich würde das unterscheiden. Also, wenn die eine oder die andere Konstellation vorliegt, hat das eine Konsequenz, dass ich da das eine oder andere Medikament verabreiche, nicht so sehr in der Dosierung, sondern von der Präparate-Auswahl, weil die Dosierungen in beiden Fällen eher niedrig anzusetzen wären. Das unterscheidet sich nicht so sehr, würde aber die Präparate-Auswahl danach ausrichten und vor allem gerade bei der vaskulären Demenz sehr darauf achten aufgrund des Schlaganfall-Risikos durch das eine oder andere Medikament, dass die Dauer noch einmal begrenzter ist, wo man früher einen Auslassversuch machen würde, ob es nicht doch jetzt wieder ohne Medikament geht. Das würde ich unterscheiden.

AG: Ich habe ehrlich gesagt die ganze Gemengelage rund um das Management der Patienten, mit denen wir uns befassen, noch nicht richtig verstanden. Und das ist ja jetzt Spielentscheidend für den Aufbau einer Studie, dass wir verstehen, was sich ändert durch den Befund des Amyloid-PETs.

Was passiert denn bisher mit dieser Patientengruppe? Also Demenz unklarer Ätiologie, unsichere Alzheimer-Demenz-Diagnose. Ich habe das jetzt so verstanden – eigentlich habe ich es nicht verstanden –, ein Antidementivum wird nach Abrechnungsdaten offenbar bei einem großen Teil dieser Patienten verordnet. Ich habe auch gelesen, es geht nur in Einzelfällen; also, ich begreife das noch gar nicht; sind wir dann trotzdem noch in einem In-Label-Use oder – – Was ist das denn eigentlich? Sie haben uns auch beschrieben, dass das sehr vom Umfeld des Patienten und seiner Angehörigen und der Art und

Weise, wie dringlich sie die Situation sehen, abhängt, was dann passiert. Vielleicht könnten Sie mir das noch einmal erklären.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Weil Sie mich darauf angesprochen hatten: Das war vielleicht falsch verstanden oder falsch ausgedrückt: Im Falle einer unklaren Demenzdiagnose auch nach Leitlinien keine Antidementiva verordnet zum einen; zum zweiten faktisch werden die auch dann, außer in Ausnahmefällen, dann nicht gegeben in der Versorgung. Ich glaube, die Verwirrung bei Ihnen spiegelt auch die Tatsache wider, dass das Versorgungssystem anders funktioniert als die Leitlinien es empfehlen an vielen Stellen.

Also, wir haben sozusagen die eine Situation: Wie würde es idealtypisch laufen, und wie läuft es faktisch? Faktisch läuft es so, wenn Sie eine unklare Diagnose haben, dass Sie in so einem Limbo sind, in so einem Fegefeuer, Übergang. Sie bekommen keine weiterführende Beratung; sie bekommen kein Antidementivum; sie bekommen kein eigentlich vorgesehenes Medikationsmanagement, was sich darauf bezieht anticholinerge Medikamente; das sind ja nicht nur Antidepressiva; das sind auch Anti-Urologika, die eine große Rolle spielen, andere Medikamente. Also all diese Leistungen werden nicht abgerufen im Versorgungssystem, obwohl man an einigen Stellen sagen könnte: Naja, das wäre sogar unabhängig von der Ursache der Demenz indiziert. Aber, wenn keine sichere Diagnose besteht, sondern dieses „Verdacht auf“ immer mitgetragen wird, dann wird das System dadurch nicht ausreichend getriggert.

[AG: Trotz des vorliegenden Demenzsyndroms?]

Ja, trotz dessen ein Demenzsyndrom vorliegt. Das hat auch ein bisschen damit zu tun, dass natürlich diese Trennung, das eine ist ein Syndrom, das andere ist eine Ursache, häufig nicht so klar ist, selbst aufseiten der Diagnostik.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Es gibt natürlich auch die Konstellation, dass Medikamente gegeben werden, die in dieser Konstellation auch schädlich sind. Gerade bei Männern, Prostata-Medikation, die cholinerg wirken, die dann weitergegeben werden, wenn die Diagnose nicht klar ist, weil die dann einen negativen Effekt haben. Oder auch bei den Antidepressiva gibt es Medikamente, die eine cholinerge Wirkung haben, die dann auch nicht abgesetzt werden, die dann erst auffallen, wenn die Diagnose sicher ist.

AG: Und da würden die 85 Prozent ärztlicher Sicherheit auch nicht ausreichen? Ich sage jetzt einmal ganz böse: Da wollen die Krankenkassen, bevor sie eine Ergotherapie bewilligen, ein Amyloid-PET oder eine Liquorpunktion sehen?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Nein, die Krankenkassen wollen das nicht sehen. In der Versorgung wird auch der Arzt nicht darauf schreiben: „Diagnose 85 Prozent sicher oder unsicher“, Sondern, er schreibt dann „unklare Demenz“ oder „Verdacht auf“, „weiterhin unsicher“. Das heißt, das Problem besteht an der Stelle nicht auf der Basis, dass die Kassen das irgendwie einfordern, sondern, dass der Arzt keine finale Diagnose, keine konklusive Diagnose stellt, die dann im Versorgungssystem die Maßnahmen ausreichend triggert, weil er sich unsicher ist. Ich glaube, dass die wenigsten Ärzte jetzt reflektieren: Bin ich mir 85, 75 oder 72,5 Prozent sicher. Im Zweifelsfall – und dies sagen die GKV-Zahlen: 66 Prozent der Menschen mit einer Demenz-Diagnose im Versorgungssystem haben eine unklare Demenz-Diagnose auf hausärztlicher, 40 Prozent auf fachärztlicher Ebene. Das deckt sich partout nicht mit den Zahlen, die eigentlich bestehen würden, dass dieses Konstrukt „unklare Demenz“ bzw. „nicht Alzheimer-Demenz“ nicht so häufig ist. Die häufigste im Versorgungssystem gestellte Diagnose ist ICD-10 F03. Über viele Jahre kann man das jetzt verfolgen; da ändert sich im Moment auch nicht so viel daran.

Und das nutzt dem Patienten auch nicht so viel, wenn sie diese unklare Diagnose haben, weil dann triggert das nicht im Versorgungssystem nicht ausreichend die Maßnahmen, bis hin zu Entscheidungen des MDK, die dadurch dann eben nicht fallen, weil man sagt: Ist ja noch unklar.

GS: Okay. Ich versuche mal weiterzumachen. Der nächste Fragenblock: Outcome, Endpunkte: Welche patientenrelevante Endpunkte ist hier das, was als Beachtungshinweis hinzugefügt ist. – Frau Grauf

Frau Dr. Graf (IMBI): Wir von der Koordinationsgruppe haben uns vielleicht einige weitergehenden Gedanken gemacht als in manchen der Dokumente aufgeschrieben waren. Wir plädieren dafür, als primären Endpunkt die Dauer der stationären Aufenthalte zu erfassen, weil man damit die Morbidität misst und damit innerhalb vom Anspruchskatalog Verfahrensordnung des G-BA sich bewegt und andererseits aus folgendem Grund in Abgrenzung zu dem auch vorgeschlagenen Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse: Und zwar nicht etwa deshalb, weil wir der Meinung seien, das eine oder andere sei jetzt per se das bessere Maß für die Erfassung der Morbidität, sondern weil wir der Meinung sind, dass die ganz eng miteinander zusammenhängen. Ich lese einmal die GCP-Definition von SUE vor: „Jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensdrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat. „

Und bei dieser langen Aufzählung sind wir der Meinung, dass die allermeisten zu erwartenden SUE in unseren Studienkollektiv durch eine Hospitalisierung getriggert werden oder im Zusammenhang damit auftreten werden.

Wir sind der Meinung, man misst in der Sache mehr oder weniger das Gleiche und wir plädieren dafür, die Zahl der stationären Tage zu zählen, deshalb, weil es sozusagen eine quantitative zahlenmäßige Erfassung oder Quantifizierung praktisch von SUE ist, sozusagen der binären Frage gegenübergestellt: Ist ein SUE bzw. mindestens ein SUE aufgetreten: Ja oder Nein?

Und da wir uns schon damit befasst haben, was wir glauben, was für eine relative Risikoreduktion wir uns erwarten, dass die Durchführung einer Amyloid-PET eben auf die Morbidität haben könnte. Diese Gedanken haben wir uns schon gemacht. Ich habe schon Fallzahlen-Szenarien durchgespielt. Da zeigt sich einfach, das, was ich in zwanzig Jahren Beratung, Planung und Auswertung – Planung in dem Fall – randomisierter Studien immer wieder erfahren, wenn sie in kontinuierliches oder in dem Fall Zahlen, Zählmaß haben und einen relativen Effekt zeigen wollen, dann brauchen sie einfach viel weniger Patienten, um eine gewisse Effektgröße nachweisen zu können als wenn Sie einfach nur zwei Raten miteinander vergleichen.

Noch einmal: Ich denke, mehr oder weniger, ob ich jetzt zähle, wie viel Prozent der Patienten stationär werden oder wie viel Prozent der Patienten ein SUE haben, das ist eine Rate, damit bin ich fallzahlenmäßig schlechter bedient, als wenn ich sage: Diese Rate, die zähle ich jetzt doch mal lieber die Tage, nicht nur, ob er stationär war, Ja oder Nein, sondern wie viele Tage war er stationär. Noch dazu haben wir dazu eine Arbeit gefunden, die uns eine Vorstellung gibt, welcher Größenordnung das relative Risiko auf diese Zähltage sein kann. Und Fallzahlberechnungen zeigen mir, dass, wenn ich sozusagen identische Prozentzahlen ansetzen würde soundso viele Prozent werden stationär oder haben ein SUE und dann vergleiche ich mit einer gegebenen Fallzahl, einem gegebenen Effekt die Power eines Tests, bei dem ich vergleiche: Haben sich die stationären Tage auf 87 Prozent heruntersetzt für ohne A-PET im Vergleich zu mit A-PET, also senkt die A-PET um 87 Prozent, dann habe ich eine Power von 80 Prozent; wenn ich die Zählraten anschau im Vergleich zur Größenordnung 40 oder 50 Prozent und bräuchte viel, viel mehr noch, dann Patienten über – was hatte ich da mal ausgerechnet – 3.000

statt 1.300, wenn ich auf die Binärdaten gehe. In einem Satz gesagt: Es liegt nicht daran, dass wir inhaltlich etwas gegen das Zählen oder Erfassen von SUE hätten. Wir denken nur mit der Liegedauer bewegen wir uns auf ganz ähnlichem Terrain und können es besser, zielführender operationalisieren. Ich weiß nicht, ob es dazu Fragen gibt. Zu den sekundären Endpunkten sollte vielleicht Herr Teipel sprechen und vielleicht auch noch einmal zu der Arbeit, die meinen Ausführungen zugrunde liegt. Gibt es Fragen zu meinem Statistika-Chinesisch?

AG: Ich muss leider gestehen, dass ich noch eine Frage zum letzten Fragenblock habe. Ich kann sie jetzt stellen oder auch später, wenn es jetzt nicht passt.

GS: Ist das eine Frage, die Herr Peters beantworten könnte?

AG: Ja, Herr Peters und Herr Onur vielleicht. Wenn ich jetzt die Amyloid-PET habe und bei einem Patientenkollektiv einsetze, bei denen ich in einem bestimmten Alter bestimmte vaskuläre Veränderungen sehe, von denen ich aber nicht weiß, ob sie allein ursächlich für die Demenz sind. Ich will noch einmal wissen: Ist es nicht vielleicht doch eine Alzheimer-Demenz oder eine Mischform? Wenn ich dies herausgefunden habe mittels PET und dann zu dem Ergebnis komme: Nein, eine Alzheimer-Demenz ist es nicht, dann ist es eine reine vaskuläre Demenz und dann darf ich bestimmte Antidepressiva nicht geben, die ich sonst aber durchaus geben würde, obwohl ich vaskuläre Veränderungen sehe; anders als wenn ich jetzt eine Amyloid-Ablagerung sehe und daher die Diagnose Alzheimer-Demenz als sicherer ansehe, da gebe ich dann schon auch Antidepressiva, die bei vaskulären Genesen ungünstig wären, obwohl vaskuläre Veränderungen da sind, weil ich mir so sicher bin; also das wäre die Frage; sieht das so aus, oder sieht das anders aus?

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnlige e. V.): Das ist, finde ich, erst einmal eine ganz bedeutende Konstellation, wenn Sie sagen, da besteht der Verdacht darauf ich habe vaskuläre Auffälligkeiten, und ich mache jetzt ein Amyloid-PET, um herauszufinden, ob es sich hier auch um eine Mischdemenz handelt oder, ob da auch eine Alzheimer-Pathologie zugrunde liegt. Wenn dann dieser Fall eintritt, den Sie gerade skizziert haben, nämlich, dass das Amyloid-PET negativ ist, ich also keinen Hinweis darauf habe, dann ist erst einmal ein ganz bedeutender Befund für den Patienten, weil ich dann in diesem Moment mich beschränken kann, wenn man so will, auf die Optimierung der vaskulären Risikofaktoren. Eine vaskuläre Erkrankung, da ist ein Stillstand möglich. Wenn ich die Ursachen für die vaskuläre Pathologie reduziere, wenn ich den Bluthochdruck behandle, wenn ich den Blutzucker einstelle, wenn ich das Cholesterin senke usw., dann wird diese vaskuläre Pathologie, die der kognitiven Störung zugrunde liegt, nicht fortschreiten. Das ist eine ganz bedeutende Information für den Patienten, aber auch für den behandelnden Arzt.

Und im Hinblick auf die doch eher dann noch weitergehende Frage, die Sie gestellt haben, was die Psychopharmakotherapie anbelangt, da würde ich eher pragmatisch und symptomorientiert vorgehen. Natürlich gibt es in einigen Fällen, wie wir eben gesagt haben, Medikamente, die eher nicht gegeben werden sollten und Medikamente, die eher zur Verfügung stehen. Aber das ist dann eher eigentlich schon fast der nachrangige Aspekt bei dieser Konstellation aus meiner Sicht.

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Ja, aus meiner Sicht auch. Wenn Sie jetzt diese Konstellation haben, wir wissen aus dem MRT, dass vaskuläre Schäden sind und ist es jetzt vaskulär, rein vaskulär oder zusätzlich noch Alzheimer würde sich an den Psychopharmaka da nicht so viel ändern, aber der erste Aspekt, den Herr Peters genannt hatte, der ist natürlich hoch relevant, weil ich da natürlich ganz anders an die Sache herangehen kann. Ich meine, die protektiven und sekundärprophylaktischen Maßnahmen

würde man natürlich auch in beiden Konstellationen machen, egal ob ich jetzt gemischt oder nur vaskulär habe, aber halt von der Prognose her und von dem, was man halt so dann im weiteren Verlauf erreichen kann, erwarten kann, unterscheidet sich das dann natürlich schon.

Zu dem anderen Punkt habe ich eigentlich nichts zu sagen.

AG: Erst einmal, Frau Graf vielen Dank für die umfangreichen Überlegungen, die Sie dazu angestellt haben. Darf ich trotzdem noch einmal die Frage hier in den Raum stellen, ob wir denn nach alldem, was wir jetzt heute von Ihnen gelernt haben, im Augenblick noch auf den richtigen Endpunkt schauen? Also, als wir an dem Endpunkt Hospitalisierung oder vielleicht auch Anzahl der Krankenhaustage dachten, hatten wir immer so einen Blick – so verstehe ich es, auch gerne die Frage an die AG, ob ich etwas falsch verstehe –, dass durch das Amyloid-PET die Gabe von Antidementiva reduziert wird. Das haben wir damals noch so gemutmaßt. Das war offensichtlich ein Missverständnis. Wir dachten durch diese Deeskalation der Therapie reduzieren wir Nebenwirkungen, dieser ja eigentlich bei einigen Patienten unnötigen Therapie. Wir dachten dadurch reduziert man auch Hospitalisierungen. War das so?

Jetzt haben wir aber einen anderen Fokus. Im Wesentlichen geht es ja darum, dass wir auf der Basis des Amyloid-PETs einige Menschen mit einem Antidementivum versorgen, dass sie ohne das Amyloid-PET nicht bekommen hätten, weil noch nicht klar, dass es sich um eine Alzheimer-Demenz handelt. Bei anderen Patienten kann die sonstige pharmakologische Therapie zurechtgezurrert werden, sodass nicht bei einer Alzheimer-Demenz Arzneimittel mit cholinergem Wirkung gegeben werden usw. Also schauen wir da jetzt noch eigentlich auf den richtigen Endpunkt? Es werden ja schon Medikationen dann beendet, so verstehe ich das durch die Sicherung der Diagnose, aber es wird ja auch eine Antidementiva-Gabe initiiert bei den Amyloid-PET positiven. Müssten wir uns da nicht stärker fokussieren auf die kognitive Leistungsfähigkeit, auf die Alltagsaktivitäten? Ich frage das jetzt einfach mal hier so an alle gerne.

GS: – Vielleicht möchte Herr Peters etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Ich muss gestehen, dass ich mich jetzt nicht detailliert auf diesen Punkt vorbereitet habe, aber ich bin mir relativ sicher, dass der so in meinem Fragenkatalog noch nicht aufgetaucht ist. Das weiß ich nicht so genau.

[AG: Das hat sich heute gerade ergeben.]

Ja, ja. Bei den vorhergehenden Fragen, bin ich mir nicht so – – Ist ja auch egal. Letzen Endes teile ich Ihre Skepsis absolut. Ich würde denken aus meinen fünfzehn Jahren Erfahrung in klinischer Forschung in diesen Studien, dass Quality of Life für die Patienten ein relevanter Outcome Measure sein kann, und ich würde auch denken, dass Resource Utilization in Dementia ein wesentlicher Punkt sein könnten. Ich würde hier die große Gefahr sehen, dass bei diesen durchaus – klar wir müssen die für den G-BA relevanten Punkte beachten, hier steht es ja eindeutig – aber ich würde hier eben auch eine große Gefahr sehen, dass dieser Endpunkt der Hospitalisierung und der Dauer des Aufenthaltes von vielen anderen Faktoren beeinflusst wird und dass man sehr, sehr große Sorgfalt darauf legen muss bei der Auswertung, dass die dann letzten Endes herausgerechnet werden, um den Effekt dann hier wirklich beurteilen zu können. Das wäre meine Befürchtung.

GS: Sie hatten eben gerade ein Tool genannt, was ich nicht verstanden hatte.

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnliga e. V.): Es gibt Quality of Life.

[GS: Ja, das ist klar.]

Das andere ist Resource Utilization in Dementia (RUD). Da gibt es die lange Version, von Kompetenznetz Demenzen verwendet wurden. Inzwischen ist die Light-Version eigentlich die gängigere. Hier geht es ja letzten Endes darum, wie viele Ressourcen werden verbraucht. Da gehen nicht nur die Ressourcen mit ein, die von den Patienten verbraucht werden, sondern es geht auch das soziale Umfeld mit ein. Das ist sicherlich ein Parameter, der auch bei Beurteilung von den Antidementiva eine durchaus relevante Rolle gespielt hat, insbesondere auch, der hier überhaupt nicht diskutierte NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantine signifikante Wirkung hat zeigen können. Auch das halte ich für relevant.

Und vielleicht als letztes noch auch den CIBEK, also ein Instrument, das letzten Endes den globalen Blick auf den Patienten durch den Arzt erlaubt, wäre auch noch ein Tool, was ich durchaus für diskutabel halten würde.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ich glaube, was wichtig ist, wo auch ein Missverständnis drin ist: Wenn wir über SUE reden, wir wollen ja erst einmal im Korridor der Erprobungsstudie sein. Das heißt, es geht um patientenrelevante Endpunkte. SUE ist sicherlich unstrittig ein patientenrelevanter Endpunkt. Ich glaube die Unklarheit hier besteht, dass das SUE nicht nur im Kontext einer Medikamentengabe oder Nichtgabe auftritt, sondern so wie gerade von Frau Graf vorgelesen, diese Dimensionen beinhaltet. Das ist erst einmal bezüglich – ob das jetzt medikationsindiziert ist oder nicht medikationsindiziert ist aus andere Gründen unabhängig. Ich glaube, es ist unstrittig, dass SUE patientenrelevant ist. Aus unserer Sicht ergibt sich sozusagen diese Sorge nicht, weil wir am Ende ja den Effekt einer durch die Diagnostik erzielten adäquateren Versorgung auf die Morbidität der Patienten messen und operationalisieren tun wir das über SUEs. Und die SUEs über die Liegedauer.

Es geht uns um die Triggerung der adäquateren Versorgung der Patienten. Das kann die Gabe eines Antidementivum sein im Falle einer Indikation. Das kann die Nichtmehr-Gabe sein im Falle, dass wir herausfinden, es nicht indiziert. Im Netto-Effekt und das ist das, was dann am Ende entscheidend ist, sollte das zu einer Verbesserung der Morbidität der Patienten führen. Und das können wir operationalisieren, indem wir den wesentlichen Endpunkt Hospitalisierung messen, der ja in dem Katalog als eine der wesentlichen Dimension SUE drin ist.

Ich stimme mit Herrn Peters vollkommen überein, dass zum Beispiel Resource Utilization, also Inanspruchnahme des Versorgungssystems eine wesentliche Dimension ist; die ist ein Stück weit in dem Thema eigentlich auch enthalten, sodass dies ein ganz wesentlicher sekundärer Endpunkt natürlich ist. Daher kommt das. Ich sehe eine Verwirrung nur an der Stelle, wenn man davon ausgehen würde, SUE heißt immer Medikationsgabe assoziierte Nebenwirkung.

AG: Ich habe nur eine Rückfrage an Professor Peters. Sind das validierte Instrumente?

Herr Prof. Dr. Peters (Hirnlige e. V.): Es sind alles Instrumente, die in klinischen Studien, in Zulassungsverfahren zumindest als sekundärer Outcome-Variablen Verwendung gefunden haben und die auch validiert sind.

AG: Ich wollte nur noch einmal klarstellen, dass ich nicht infrage stelle, dass SUE und Hospitalisierung patientenrelevante Endpunkte sind und auch Endpunkte sind, die auf jeden Fall zu erheben sind in der Studie und auszuwerten sind. Das ist klar. Ich bin mir im Augenblick noch nicht im Klaren darüber, ob der Endpunkt Hospitalisierung oder Anzahl an Krankenhaustagen ein guter primärer Endpunkt für diese Studie ist. Nur das ist mein Punkt, und dass wir die SUE nicht medikationsspezifisch erheben, sondern von jeglicher Ursache völlig unabhängig davon, das hatte ich jetzt vorausgesetzt. Da haben wir, glaube ich, die selbe Vorstellung.

Mir geht es nur um die Frage, ist es jetzt hier ein guter primärer Endpunkt. Von einem primären Endpunkt wünsche ich mir eigentlich, dass auch das wesentliche Ziel, das wir erreichen wollen, durch das Hinzufügen des Amyloid-PETs gut abbildet. Das müssen wir, glaube ich, noch klären.

Frau Dr. Graf (IMBI): Ich schlage mich jetzt einmal auf die Seite der Fragenden. Eine Alternative wäre ja die krankheitsbezogene Lebensqualität. Und dann eine Frage an Herrn Teipel: Gibt es ein Instrument dafür; und wenn ja, sind Sie der Meinung, dass wir die Morbidität – Lebensqualität ist auch patientenrelevanter Endpunkt –, wenn wir ein geeignetes Instrument zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität haben, wie sehen Sie dann die Abwägung zwischen dem primären Endpunkt Liegedauer und Lebensqualität?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Herr Peters hat es schon angesprochen. Natürlich gibt es dazu validierte Skalen auf Lebensqualität. Es ist für mich wieder eine Rückfrage, was ist im Korridor des G-BA eigentlich der Punkt, was man erfahren möchte? Das zweite ist, dass man natürlich schon das Lebensqualitätsparadox haben, das Lebensqualität von den Patienten selber berichtet nicht 1:1 mit ihrer durch andere Maße erfassbare Morbidität oder Funktionseinschränkung entsprechend korrigiert. Das ist in vielen Krankheitsbildern bekannt. Das kennen wir ja. Sodass ich mir nicht sicher bin, ob wir dies Thema Morbidität über Lebensqualität abbilden unstrittig ist; natürlich, dass Lebensqualität patientenrelevant ist. Aber die Lebensqualität ist natürlich etwas was ein Stück weit von Morbidität, die wir über funktionelle Maße messen können, entkoppelt. Und es ist meine Meinung, dass es nicht so zuverlässig zu messen wie das Abzählen der Liegedauer. Das ist natürlich einfach und klar zu operationalisieren.

[Herr Peters verlässt das Expertengespräch.]

AG: Ich frage mich bei diesem Punkt Liegedauer, was stimmt Sie optimistisch, dass das ein Punkt, der signifikante Unterschiede sichtbar machen kann, weil ich auch – das wurde auch schon von irgendjemand erwähnt – die Gefahr sehe, dass es so viel andere Faktoren gibt, die darauf Einfluss haben: Komorbiditäten, ob Angehörige da sind oder nicht, um nur Beispiele zu nennen. Was stimmt Sie so optimistisch, dass das uns zu entscheidende Erkenntnisse bringen kann. Ich habe da, ehrlich gesagt, auch meine Skepsis und würde auch eher Richtung Kognition oder ADLs denken.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ich bin auch nicht der Vertreter der Liegedauer. Nur der Punkt ist Lebensqualität, Kognition hat genauso viele Einflussfaktoren. Da sind wir uns, glaube ich, einig. Das ist jetzt nicht ein Unikat für Liegedauer, dass es von vielen Faktoren abhängig ist. Die ADLs sind mindestens so abhängig von der Funktion der Umgebung, von den Angehörigen. Lebensqualität ist natürlich extrem abhängig von vielen anderen Faktoren, darum machen wir auch eine Studie mit einer ausreichend gepowerten Fallzahl, um solche Effekte dadurch mit zu berücksichtigen. Das ist zumindest mein Verständnis. Das ist jetzt nichts, was jetzt Liegedauer irgendwie abgrenzt von anderen Endpunkten, dass es da viele Einflussfaktoren darauf gibt.

Das zweite ist, dass wir schlicht und einfach für Liegedauer belastbare Zahlen haben aus einer versorgungsnahen Studie, wo das DZNE gezeigt hat, dass eine sichere Demenzdiagnose zu einer nachweisbaren Reduktion der Liegedauer in der versorgungsnahen Kohorte geführt hat. Das ist etwas, wo wir uns einfach beziehen können. Das ist jetzt eher ein pragmatisches Argument. Wir haben einfach Daten dafür, die basierend auf einer Stichprobe von 500 Patienten dort Effekte gesehen haben, einer unklaren Diagnose versus einer sicheren Diagnose. Natürlich kennen wir das von der Antidementiva-Studie, dass wir bei einer Fallzahl von 3.000 Patienten zwei Punkte im ADAS-Cog Unterschied sehen zu 2,5 Punkte; klar es gibt natürlich andere Endpunkte, die da genutzt werden können. Ich glaube, das ist jetzt eher eine Frage, was wir am Ende haben wollen.

Wir finden es eigentlich einen geschickten Endpunkt, weil der Nettoeffekt der Morbidität abbildet, morbiditätsrelevant ist; wir sehr nahe an dem SUE-Konstrukt damit sind.

AG: Wenn es um die verschiedenen Einflussfaktoren geht, wäre es dann nicht am Aussichtsreichsten, wenn man einen Endpunkt wählt, der möglichst eng mit der Demenz auch zusammenhängt? Also sprich, eben doch so etwas wie messbare kognitive Endpunkte oder meinetwegen auch psychiatrische Komorbiditäten, die ja dann besser behandelt werden würden? Würde nicht alles, was wir heute gehört haben doch dahinführen, dass eine Besserung in Bezug auf die Symptomatik aufgrund richtigerer Therapie erfolgen müsste?

Herr Prof. Teipel (DZNE): Zum Punkt psychiatrische Komorbiditäten: Da wäre jetzt meine Rückfrage, haben Sie Daten dazu, die uns ermöglichen würden, daraus eine Fallzahlschätzung zu generieren zu Effekten einer sicheren Demenzdiagnose auf die psychiatrische Komorbidität, bzw. abgekoppelt von der stationären Aufnahme, die unter anderem durch diesen Faktor getriggert sein kann? Wir bewegen uns ja nicht in einem Wunschraum, sondern wir müssen irgendwie gucken, wo haben wir greifbare Zahlen, die wir nutzen können, um die Studie auch entsprechend abschätzen, die Power abschätzen zu können.

Zur Kognition: Würde ich sagen: ja. Das ist natürlich absolut ein relevanter Endpunkt. Ich würde aber gleichzeitig sagen, da reden wird dann wahrscheinlich von anderen Fallzahlen, die wir dazu brauchen. Selbst in diesen hochselektionierten Kohorten, die Sie in Phase-II-Studien haben der Zulassungsstudien der Antidementiva hatten, haben wir Fallzahlen, die deutlich über dem liegen, was wir hier avisieren, um eine 2,5 Punkt ADAS-Cog abzubilden, was sehr häufig dort der primäre Endpunkt ist oder im CDR Sum of Boxes 0,5 Punkte abzubilden. Da kann natürlich jemand die Frage stellen: Ist das dann patientenrelevant?

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Ich kann ein bisschen verstehen, dass man da intuitiv sagt, das passt doch nicht. Aber, wenn man sich überlegt, wenn Sie jetzt gerade noch einmal darauf zurückkommen, was wir alles heute besprochen haben und halt auch diese ganzen Punkte das Verändern des Managements, haben wir viele verschiedene Aspekte gehört. Es ist nicht nur das Antidementivum, es ist nicht nur die psychiatrische Ko-Medikation, es ist nicht nur die Versorgung, es ist nicht nur die Betreuung, sondern das sind sehr viele verschiedene Aspekte. Ich empfinde einen gewissen Charme für diesen Endpunkt deswegen, weil letztendlich er dann unspezifisch ist möglicherweise und vielen Faktoren unterliegt, aber irgendwie all diese verschiedenen Aspekte, wenn ich jetzt zum Beispiel eine Versorgungssituation habe, wenn ich einen Pflegegrad habe, der entsprechend ist, dass das einen Effekt auf die Krankenhausaufenthaltsdauer hat. Von daher würde ich eher sogar ein bisschen für werben, als jetzt auf einen Aspekt sich zu – also die einzelnen Aspekte sehr gerne als sekundäre Endpunkte –, aber als Gesamtwert, gern noch etwas Anderes, aber mir fällt jetzt spontan nichts Anderes ein als globales Maß. Die Krankenhausaufenthaltsdauer ist ein schönes globales Maß. Ich glaube schon, dass auch jetzt mit den Antipsychotika, wenn das adäquat dosiert ist, wird das eher dazu führen, dass Patienten nicht einen Schlaganfall bekommen und nicht überdosiert sind und Nebenwirkungen entwickeln und ins Krankenhaus kommen. Das würde alles darin aufgehen. Was es denn spezifisch ist, wird es schwer natürlich herauszufiltern sein.

IQWiG: Ich kann Herrn Onur verstehen. Wir haben hier eine Intervention, die in zweierlei Richtungen wirkt. Wir haben einerseits Patienten, die bekommen mehr Medikamente, die bekommen gezieltere Medikamente. Wir haben aber auch andererseits Patienten, die Medikamente bekommen, die vielleicht nicht mehr indiziert sind, weggenommen. Deswegen ist in der Tat ein summarisches Maß sinnvoll.

Das andere, was ich auch sehr gut nachvollziehen kann, ist natürlich diese enge Beziehung zwischen SUEs und Krankenhausaufnahmen. Ich habe zwei kleinere Fragen: Das eine ist Krankenhausaufnahme versus Krankenhausaufenthaltsdauer. Da sehe ich so ein bisschen das Problem, dass gerade bei der Krankenhausaufenthaltsdauer noch mehr Subjektivität da hineinkommt; dass die Zentren sagen, naja, das ist ja ein Studienpatient, den entlassen wir vielleicht noch nicht; also die Verzerrungsrisiken sind bei diesem Endpunkt vielleicht höher als bei dem anderen Endpunkt.

Das andere, was mich interessieren würde, ist, wie denn mit Todesfällen umgegangen wird. Weil in dem Endpunkt SUE – das haben Sie gerade vorgelesen – sind die mit drin, aber im Endpunkt Krankenhausaufenthaltsdauer nicht. Es gibt auch Patienten, die Suizid begehen und dann nicht im Krankenhaus sind. Das würde dann herausfallen.

Frau Dr. Graf (IMBI): Sie haben recht. Ich hatte mir auch schon Gedanken gemacht dazu, dass natürlich in dem Kollektiv Mortalität, wenn auch nicht im hohen Maße, auch eine Rolle spielen wird. Wenn Sie tatsächlich quasi A-PET-induziert massive Unterschiede in den Suizidraten hätten, dann wären wir mit dem Endpunkt tatsächlich daneben. Also an die Suizide hatte ich nicht gedacht und an differentielle Mortalität auch nicht. Aber wo ich mir schon Gedanken gemacht hatte war, dass, wenn Patienten versterben, dass man ihre Daten natürlich auch trotzdem noch mitberücksichtigen möchte. Wenn es Unterschiede in Mortalität gibt – dieses Problem gibt es häufig, und es ist meines Wissens nicht wirklich gelöst sozusagen; diese Studien dieser Art, die so einen Endpunkt haben, sind immer gemacht unter der Maßgabe, dass man keine dramatischen Unterschiede in der Mortalität hat. Wenn das gegeben ist, dann kann man immer noch praktisch statt der Liegedauer innerhalb des Follow-up-Zeitraumes das sozusagen das umrechnen auf die Liegetage pro Monat oder pro Jahr; und die Patienten, die verstorben sind, dann trotzdem mit ihren Daten bis sie versterben mitberücksichtigen. Aber in einem ersten Überschlag schien uns in dieser ganzen Summe, dies zu betrachten, gilt wirklich praktisch so die Liegedauer so ein All Catch-Instrument zu sein mit vielen Vorteilen.

Jetzt habe ich so lange auf die zweite Frage geantwortet, dass ich die erste vergessen habe.

IQWiG: Krankenhausverweildauer versus Krankhausaufnahme und die subjektive Beeinflussbarkeit der Krankenhausverweildauer.

Frau Dr. Graf (IMBI): Genau. Sie sprachen von Selektionseffekten in der Studie, aber ich meine, in der Studie sind ja beide Arme.

[IQWiG: Nein.]

Also eine Selektion haben wir da nicht. Das wäre dann ein Problem, wenn Sie sich einen Mechanismus vorstellen könnten, der sagt: Oh, der hat ja kein A-PET bekommen, ich lasse den jetzt mal länger liegen. Aber auf der anderen Seite ist es genau das, was wir messen wollen, was wir eben befürchten, dass wenn keine Diagnose geklärt ist, dass genau das dann ja eben eine verlängerte Liegedauer auch zur Folge haben kann. So war es in den Daten, auf die wir uns bezogen haben.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Zu Ihrer ersten Frage: Vielleicht habe ich es nicht ganz richtig verstanden, aber es ist ja so, dass die Zentren, die direkt in die Studie involviert sind, ja nicht die Zentren sind, die den Patienten dann stationär zur Behandlung aufnehmen. Wir reden hier von Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache. Das heißt, in der Memory Klinik, die in so einer Studie ist oder ein niedergelassener Facharzt, nimmt ja den Patienten nicht stationär auf. Und er wird ihn auch nicht in der Regel stationär verweisen, sondern in der Regel sind das dann sozusagen Einrichtungen, die zumindest nicht direkt in der Studie involviert sind.

Der Fall wäre dann, wenn wir jetzt sagen wir mal eine internistische Klinik hätten, die an dieser Studie teilnimmt, die Patienten diagnostiziert und gleichzeitig auch deren Liegedauer irgendwie beeinflusst. Der Zusammenhang ist mir jetzt noch nicht so ganz klar, weil wir hier auch in dem Versorgungskontext sind. Aber vielleicht habe ich das nicht ganz verstanden ihre Frage.

IQWiG: Sie hatten mich schon richtig verstanden. Meine Sorge war, dass es quasi ein neurologisches Klinikum gibt, wo Patienten rekrutiert werden, wo diese Patienten bekannt sind, wo dann der Patient wieder aufgenommen wird und wo aufgrund der Tatsache, dass er in der Studie einer bestimmten Gruppe zugeteilt wurde, die Krankenhausentlassung beeinflusst wird.

Frau Dr. Graf (IMBI): Ich weiß nicht, ob sich die Frage nach dem koprimären Endpunkt, SUE oder Liegedauer oder wie immer operationalisiert, testen, auf Überlegenheit testen und auf Nicht-Unterlegenheit, ob das weiterhin besteht. Wir haben uns dazu Gedanken gemacht. Koprimärer Endpunkt SUE – ich setze jetzt einmal die Liegedauer gleich mit SUE, das haben wir schon gehabt – es ist jetzt nicht so, dass wir es nicht gut fänden, wenn jetzt als Ergebnis der Studie herauskäme, dass man die Liegedauer verkürzt und eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Kognition zeigen kann. Als Ergebnis wäre das etwas, was wünschenswert ist. Aber wir sprechen jetzt darüber, ob wir die Studie planen sollen mit dem koprimären Endpunkt und geplanter Fallzahl; zeige, dass du die Liegedauer verkürzt und dass die Kognition nicht wesentlich sich verschlechtert unter Amyloid-PET.

Da ist ein inhaltlicher Kommentar dazu zu sagen. Erstens: Wenn wir von der Morbidität, gemessen mit der Liegedauer, feststellen könnten in der Studie, die wird signifikant verkürzt. Und dann sieht man so einen Nullunterschied, so wie wir es auch erwarten würden. In der Kognition, dann werden Sie diesen Nullunterschied, da brauchen Sie aber noch einmal verdammt ganz schön viel mehr Patienten. Und wir müssen jetzt schon gucken, dass wir hinkommen, damit der dann als nicht signifikante Nichtunterlegenheit erkannt wird. Das bekommen Sie nicht hin. Wenn jetzt aber vom Punktschätzer her herauskommt, alles ist im grünen Bereich, aber ich kann nicht statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit nachweisen. Das hätte in der klinischen Bewertung in der Summe würde das nicht einer Ablehnung der positiven Einschätzung des Nutzens der Amyloid-PET führen. Das ist inhaltlich. Dann kommt noch dazu, was ich schon angedeutet habe, dass Sie mit der Fallzahl dann, glaube ich, durch die Decke gehen.

GS: Okay. Wir sind jetzt in Frage 20.

AG: Ich muss gestehen, ich bin immer noch nicht ganz überzeugt, vor allen Dingen von der Betrachtung der Liegedauer. Auch, wenn die Kassen das normalerweise immer toll finden, wenn kurze Liegedauern da sind, will ich trotzdem noch einmal infrage stellen, ob das patientenrelevant ist. Denn es könnte ja sein, dass es genau gut und richtig ist, dass der eine oder andere Patient länger im Krankenhaus bleibt und das letztendlich dann patientenrelevant ein Vorteil ist. Also, wenn es uns wirklich um die Patientinnen und Patienten geht, müssten wir das infrage stellen. Angenommen die Krankenhäuser sind so, wie wir uns das wünschen, demenzfreundlich.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja, da stimme ich Ihnen zu, wenn es so wäre, dass das Krankenhaus eine gute Umgebung für ältere Menschen mit Demenz ist, dann mag es sicherlich in Einzelfällen sinnvoll sein, dass Patienten länger im Krankenhaus sind. In der Regel ist es nicht so, dass der Aufenthalt im Krankenhaus für Demenzpatienten so ganz unkompliziert ist. Wir reden hier über einen Nettoeffekt, es ist Teil der SUE-Definition aus gutem Grund an der Stelle. Klar, es gibt immer Konstellationen in Einzelfällen, wo es einmal anders sein kann. Aber, das werden wir bei jedem Endpunkt haben. Das ist für

mich jetzt eine Diskussion, wo wir jetzt über einzelne Extremfälle in Konstellation, die es so in der Regel nicht gibt, uns Gedanken machen; aber wir wollen ja versorgungsnaher Studie durchführen.

GS: Frau Graf, Sie hatten noch angedeutet, dass Sie noch zu den sekundären Endpunkten etwas sagen wollten.

Frau Dr. Graf (IMBI): Bei den sekundären Endpunkten würde ich Herrn Teipel bitten. Ich würde vielleicht nur abschließend der Frage 22 vorgreifen.

[GS: Ja, gerne.]

Beim Nachbeobachtungszeitraum sind wir auch offen. Wir würden 18 Monate für ausreichend erachten. Je länger man nachbeobachtet, ist dann auch gleichzeitig die Gefahr, dass man wiederum Patienten verliert, aus dem Follow-up verliert. Grundsätzlich, wenn dem nicht so wäre, dann wäre es so, dass man sozusagen je mehr Liegedauer und je mehr Hospitalisierung zumindest mit unserem vorgeschlagenen Endpunkt man einen gewissen Vorteil an Power sich damit erreicht.

Abschließend möchte ich vielleicht noch sagen, dass wir aufgrund der Vorüberlegungen, die wir gemacht haben, aber auch die wären eigentlich noch zu diskutieren. Wir haben die so getroffen, aber aufgrund einer einzigen Literatureingabe und die einzige, die uns vernünftig schien, und auch mit einem sehr vorsichtigen Ansatz. Wir haben ein nicht besonders ausgeprägtes relatives Risiko von 0,87 unterstellt; und wir haben mit hohen Drop-out-Raten gerechnet, um die 30 Prozent. Das sind alles Dinge, die, wenn ich dann mal eben durchrechne und mache irgendwie eine kleine Annahme, etwas größer oder kleiner, braucht man auf einmal 5.000 statt 1.000. Aber an die Größenordnung von 1.300, 1.400 randomisierten Patienten, denke ich, kommen wir schon. Das ist mit der Liegedauer gerechnet.

GS: Diese Zahlenangaben, die Sie jetzt gemacht haben, die basieren auf einer Publikation, die Ihnen vorliegt? Herr Teipel hatte, glaube ich gefragt, „wo sollen wir denn die Daten hernehmen für eine Fallzahlplanung“, für die kognitiven Fähigkeiten. Dann bräuchte der G-BA entsprechend Quellen.

Frau Dr. Graf (IMBI): Die Fallzahlrechnung haben wir noch nicht schriftlich gemacht, aber praktisch den Hintergrund der Fallzahlrechnung hatten wir in unserem ersten Dokument mit der Michalowsky-Arbeit von 2016 hinterlegt. Aber, wenn man die nimmt, dann kann ich immer noch fünf, zehn Szenarien entwickeln mit verschiedenen Fallzahlen, was ich dann meine, was daraus resultiert. Aber in der Arbeit, wie wir es im ersten Dokument schon genannt hatten, da steht drin, dass die Liegedauer stationär aufgenommener Patienten bei Michalowsky bei unklarer versus klarer Demenz sich verbesserten von einem Schnitt von fünfzehn Tagen auf zwölf Tage. Wir haben das vorsichtig kleiner gemacht den Effekt jetzt der Amyloid-PET von fünfzehn Tage auf dreizehn Tage angenommen bei der Reduktion der Liegedauer von Patienten, die tatsächlich stationär werden. Und außerdem haben wir noch angenommen, dass auch das relative Risiko, überhaupt stationär zu werden, eben 87 Prozent beträgt. Und da spielt wieder der Follow-up-Zeitraum eine Rolle. Je länger wir nachbeobachten, desto höher wird der Anteil von Patienten, die überhaupt stationär werden. Und auch das hat wieder eine Fallzahl-senkende Auswirkung. Die ganzen Kalkulationen zu präsentieren, das hat eigentlich erst dann einen Sinn, wenn man schon einen Konsens gefunden hat, und so weit sind wir hier an dem Punkt noch gar nicht gewesen; das stand auch in den Dokumenten immer „konkrete Fallzahlplanung kann erst stattfinden, wenn [...]“, nur wir haben uns schon drangesetzt, und die Annahmen gehen da ganz maßgeblich rein. Die müssten eigentlich auch konsentiert werden, ob man die vernünftig findet.

AG: Ich muss noch einmal nachfragen: Würden wir denn – mir geht es so nach allem, was ich heute gehört habe – davon ausgehen, dass die Patientinnen und Patienten, die aufgrund von PET nun eine

zielgerichtetere Therapie, eine bessere Versorgung, in welcher Hinsicht auch immer, eine unnötige Versorgung nicht mehr bekommen, dass es denen in irgendeiner Weise bessergeht? Das würden wir doch erwarten, und zwar auch unabhängig davon, ob sie ins Krankenhaus gehen oder nicht; und auch unabhängig davon, wie lange sie dann, wenn sie im Krankenhaus sind, da liegen bleiben. Und wäre nicht so etwas auch irgendwie messbar? Es muss doch messbare Äußerungen von dieser Verbesserung geben, die wir heute eigentlich erwarten können.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja, gibt es. Wie Frau Graf schon sagte – Sie muss jetzt leider gehen –, deswegen kann ich es nicht so vom statistischen Detail herleiten. Wenn Sie zum Beispiel ADAS-Cog oder CDR Sum of Boxes oder ähnliche kognitive Tests, die aus meiner Sicht eine Dimension abbilden, keinen Nettoeffekt. Sie hatten noch so einen Begriff dafür, dann reden wir über andere Fallzahlen; dann reden wir nicht tausend, sondern wir reden dann von dreitausend.

Frau Dr. Graf (IMBI): Das ist im Moment, glaube ich, eine Verwechslung. Die Fallzahl explodiert, wenn man statt eines Zählereignisses oder auch eines Scores, deshalb fragte ich noch einmal nach mit der Lebensqualität, ein Binäreignis auswertet: Ja, Nein; SUE aufgetreten Ja oder Nein, mindestens eins. Sobald ich zählen kann oder einen Score habe, dann kommt in reellere Gefilde. Wobei Lebensqualität, wenn ich einen Prozentsatz Mortalität dabei habe, das macht keinen Spaß für die Statistiker; dann weiß man noch weniger, was wir mit den Verstorbenen machen; was ist die Lebensqualität von Verstorbenen. Bei der Liegedauer kann ich es noch eine Zeit lang mit berücksichtigen unter der Maßgabe, dass nicht die Mortalität in dem einen Arm so und in dem anderen so ist. – So, jetzt muss ich wirklich gehen.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Insofern wäre unser Argument zu sagen, wir nehmend diese relevanten Dimensionen in die sekundären Endpunkte, um sie zu erfassen und dann zu nutzen, um zu verstehen wie dieser Catch-it-all-Effekt zustande kommt. Das war jetzt unsere Idee bei der Sache.

GS: Meine Idee ist, gibt es jetzt noch Fragen dazu? Wo wir hier jetzt die Frage 22 haben, wir können auch von hinten das Feld aufrollen. 24 Monate versus 18, ich glaube die Neurologen haben 24 vorgeschlagen?

Herr Dr. Onur (Uniklinik Köln): Ob 18 oder 24 würde ich mich jetzt nicht so verkämpfen. Zwölf wäre mir zu wenig.

Herr Prof. Teipel (DZNE): Ja, da sind wir uns einig, glaube ich.

GS: Mit 18 könnten alle mitgehen, habe ich jetzt verstanden?

[Zustimmung.]

GS: Ich danke Ihnen, danke fürs Kommen, fürs diskutieren, für die Informationen. Dann sind wir gespannt, wie es weitergeht. Der G-BA wird jetzt jedenfalls sich die Erprobungs-Richtlinien noch einmal anschauen. Und für diejenigen, die zu den einschlägigen Fachgesellschaften gehören, also von uns von Anfang an proaktiv angeschrieben worden sind oder die kostenträgenden Unternehmen, die werden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, was schriftlich und mündlich erfolgt, noch einmal befragt werden. Wer eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, erarbeitet sich auch das Anrecht mündlich angehört zu werden. Das dazu. Wir müssen natürlich ein bisschen aufpassen, dass auch die Anhörung, die vielleicht ein bisschen größer ausfällt, als jetzt das Expertengespräch, dass das weiterhin handlungsfähig ist.

Über das „Wann“ kann ich jetzt leider überhaupt keine Aussagen machen. Okay, dann herzlichen Dank fürs Kommen, gute Heimfahrt.

Schluss der Anhörung: 17.05 Uhr

A-9.3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

vorab per E-Mail:

gremienssekretariat@g-ba.de

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
*Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV*

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 3. April 2020

AZ 213 – 21432 – 91

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 6. Februar 2020
hier: Richtlinie zur Erprobung:
Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 6. Februar 2020 über eine Erprobungs-Richtlinie wird nicht beanstandet

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer SN zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß § 91 Absatz 5 SGB V

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2019 über die Einbindung weiterer Organisationen in das Stellungnahmeverfahren über die gegenständliche Richtlinie zur Erprobung nach 1. Kapitel § 8 Absatz 2 Satz 1 lit. a) VerfO beraten und für folgende Organisationen beschlossen:

- Life Molecular Imaging GmbH

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 13. Juni 2019 folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel B-4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, keinen Gebrauch (siehe Kapitel B-4.1).
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller, die nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten haben.
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der SSK gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 13. Juni 2019 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 14. Juni 2019 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und

B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)	12.07.2019	Verzicht auf Abgabe einer SN
Strahlenschutzkommission (SSK)	10.07.2019	
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften vom G-BA bestimmt		
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)		
Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e.V. (DGBP)		
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)		
Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e.V.(DGGG)		
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)		
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)		
Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie (DGKliPha)		
Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung e.V. (DGKN)		
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	12.07.2019	
Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)		
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)	12.07.2019	
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	11.07.2019	
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)		
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)	12.07.2019	
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	12.07.2019	
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittelepidemiologie e.V. (GAA)		
keine		
Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie e.V. (AGNP)		
Hirnliga e. V.	12.07.2019	
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)	12.07.2019	
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
GE Healthcare GmbH	10.07.2019	
Philips GmbH Market DACH		
Siemens Healthcare GmbH		
Life Molecular Imaging GmbH	10.07.2019	

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

B-5.1 Beschlussentwurf

Beschlussentwurf (3 Varianten s. Tabellen)
Stand 13.06.2019



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am [Veröffentlichungsdatum] folgende Richtlinie zur Erprobung der Methode „Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie“ beschlossen.

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie

des Gemeinsamen Bundesausschusses

zur Erprobung der Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

(Erprobungs-Richtlinie Amyloid-PET)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Amyloid-Positronenemissionstomographie (Amyloid-PET) bei Demenz unklarer Ätiologie durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach § 135 Absatz 1 und § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse

vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen; das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist zu beachten.

§ 2 Fragestellung

Variante 1	Variante 2	Variante 3
<p>¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob durch die zusätzlich zu einer nichtinvasiven fachärztlich neurologischen Differentialdiagnostik durchgeführte Amyloid-PET bei Patientinnen und Patienten mit einer Demenz, deren Ätiologie nach Durchführung der nichtinvasiven Differentialdiagnostik nicht geklärt werden konnte, im Vergleich zu einer konventionell durchgeführten nichtinvasiven Differentialdiagnostik einen patientenrelevanten Nutzen in Bezug auf die demenzbezogene Morbidität zeigt.</p>	<p>¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob sich bei Patientinnen und Patienten mit einer nicht näher bezeichneten Demenz oder mit einer Alzheimer-Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (Population) durch die zusätzlich zu einer Basisdiagnostik durchgeführte Amyloid-PET (Intervention) im Vergleich zu einer zusätzlich zur Basisdiagnostik durchgeführten Liquordiagnostik mit Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern (Vergleichsintervention) patientenrelevante Endpunkte so beeinflusst werden können, dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob sich bei Patientinnen und Patienten mit einer nicht näher bezeichneten Demenz oder mit einer Alzheimer-Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (Population) die Diagnose einer Alzheimer-Demenz durch die zusätzlich zu einer Basisdiagnostik durchgeführte Amyloid-PET (Intervention) nicht wesentlich schlechter als durch eine zusätzlich zur Basisdiagnostik durchgeführte Liquordiagnostik (Vergleichsintervention) mit Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern sichern lässt (Outcome).</p>
<p>²Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.</p>	<p>²Es handelt sich um eine Nichtunterlegenheitsfragestellung.</p>	

§ 3 Population

	Variante 1	Variante 2	Variante 3
(1)	In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten, bei denen eine leichte bis mittelschwere Demenz diagnostiziert wurde, deren Ätiologie im Rahmen der nichtinvasiven fachärztlich neurologischen, differenzialdiagnostischen Abklärung nicht geklärt werden konnte, bei denen jedoch im Hinblick auf die Therapie das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz geklärt werden sollte, aber eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann.	In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit leicht- bis mittelgradigem Demenzsyndrom, bei denen nach einer durchgeführten Basisdiagnostik eine <ul style="list-style-type: none"> - nicht näher bezeichnete Demenz oder - eine Alzheimer-Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit diagnostiziert wurde und bei denen zur weiteren ätiologischen Abklärung die Indikation für eine Liquordiagnostik mit Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern vorliegt. Dabei ist durch die unabhängige wissenschaftliche Institution einheitlich festzulegen, nach welchen Kriterien die Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu einem Schweregrad der Demenz erfolgt und wie die Begrifflichkeit „ohne hinreichende Diagnosesicherheit“ operationalisiert wird.	In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten bei denen nach einer durchgeführten Basisdiagnostik eine <ul style="list-style-type: none"> - nicht näher bezeichnete Demenz oder - eine Alzheimer-Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit diagnostiziert wurde und bei denen zur weiteren ätiologischen Abklärung die Indikation für eine Liquordiagnostik mit Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern vorliegt. Dabei ist durch die unabhängige wissenschaftliche Institution einheitlich festzulegen welche Schweregrade der Demenz in der Erprobungsstudie untersucht werden sollen, nach welchen Kriterien die Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu einem Schweregrad der Demenz erfolgt und wie die Begrifflichkeit „ohne hinreichende Diagnosesicherheit“ operationalisiert wird.
(2)	Die fachärztliche Differenzialdiagnostik soll mindestens Eigen- und Fremdanamnese, körperliche Untersuchung, kognitive Screeningtestung, Blutuntersuchung sowie strukturelle cerebrale Bildgebung umfassen.	Die Basisdiagnostik umfasst Eigen- und Fremdanamnese, körperliche Untersuchung, kognitive Screeningtestung, Blutuntersuchung sowie strukturelle cerebrale Bildgebung. Die zum Einsatz kommenden spezifischen Untersuchungen und Testinstrumente sind durch die unabhängige wissenschaftliche Institution festzulegen.	
(3)		Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie ist die Bereitschaft und körperliche Eignung für eine PET-Untersuchung sowie Lumbalpunktion.	

(4)	<p>Als Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie wird insbesondere eine schwere Erkrankung, bei der eine Lebenserwartung unter 2 Jahren besteht und/oder deren Verlauf oder Behandlung die Studiererhebungen beeinflussen könnte, definiert.</p>	<p>Patientinnen und Patienten, bei denen eine Liquordiagnostik aus anderen Gründen durchgeführt wird als zur Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern, sollen von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden. Werden neben Neurodegenerationsmarkern zusätzlich Parameter des Liquorgrundprofils bestimmt, stellt dies allerdings kein Ausschlusskriterium dar.</p>
	<p>Als weiteres Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie wird außerdem eine schwere Erkrankung, bei der eine Lebenserwartung unter 2 Jahren besteht und/oder deren Verlauf oder Behandlung die Studiererhebungen beeinflussen könnte, definiert.</p>	

(5) Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

	Variante 1	Variante 2	Variante 3
(1)	Die Prüfindervention ist die auf der zusätzlich zur nichtinvasiven fachärztlich neurologischen Abklärung durchgeführten Amyloid-PET basierende Therapieentscheidung. Die Befundung der Amyloid-PET erfolgt zentral durch ein Diagnosekomitee, das aus mindestens zwei Fachärztinnen oder Fachärzten für Nuklearmedizin besteht, die eine vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigte Auswerterschulung erfolgreich absolviert haben.	Die Prüfindervention ist die Amyloid-PET-basierte Diagnosesicherung der Ätiologie des Demenzsyndroms. Durch die unabhängige wissenschaftliche Institution sind Vorgaben für eine einheitliche Diagnostik, Auswertung und Befundung der Amyloid-PET zu treffen und zu begründen. Hinsichtlich der Befundung sind insbesondere die Kriterien für einen positiven und negativen Befund festzulegen.	Die Intervention ist eine mit ¹⁸ Fluor radioaktiv markierten Amyloid-Tracern durchgeführte Positronenemissionstomographie (Amyloid-PET) des Gehirns.
(2)	Die Vergleichsintervention ist die auf der nichtinvasiven fachärztlich neurologischen Diagnostik basierende Therapieentscheidung.	Die Vergleichsintervention ist die Diagnosesicherung durch Liquordiagnostik. Durch die unabhängige wissenschaftliche Institution sind Vorgaben für eine einheitliche Diagnostik, Auswertung und Befundung der Liquordiagnostik und der zu bestimmenden Neurodegenerationsmarker zu treffen und zu begründen. Hinsichtlich der Befundung sind insbesondere die Kriterien für einen positiven und negativen Befund festzulegen.	Die Vergleichsintervention ist die Untersuchung des Liquors auf Neurodegenerationsmarker.
(3)	Die jeweiligen Therapieentscheidungen (Interventions- und Kontrollgruppe) beruhen auf einem zuvor erstellten diagnostisch-therapeutischen Algorithmus. Abweichungen von den hierdurch vorgegebenen Entscheidungen sind zu begründen.		Zur Umsetzung wird bei allen Patientinnen und Patienten sowohl die Intervention als auch die Vergleichsintervention durchgeführt. Der Zeitraum zwischen beiden Untersuchungen ist möglichst kurz zu wählen, und die Untersuchungen sind von verschiedenen Untersuchern durchzuführen, die gegenüber den Ergebnissen der jeweils anderen Untersuchung zu verblinden sind.

§ 5 Endpunkte

	Variante 1	Variante 2	Variante 3
(1)	Der primäre Endpunkt ist die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens. Hierfür sind validierte krankheitsspezifische Erhebungsinstrumente zu verwenden.		Es soll ermittelt werden, ob die Diagnose einer Alzheimer-Demenz mittels einer Amyloid-PET nicht wesentlich schlechter bestätigt werden kann, als durch eine Untersuchung des Liquors auf Neurodegenerationsmarker (positiv prädiktiver Wert).
		Durch die unabhängige wissenschaftliche Institution ist eine angemessene Nicht-Unterlegenheitsschwelle festzulegen.	

	Variante 1	Variante 2	Variante 3
(2)	<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kognitive Leistungsfähigkeit - gesundheitsbezogene Lebensqualität - Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse - Auftreten unerwünschter Wirkungen der antidemontiven pharmakologischen Therapie - Auftreten unerwünschter Wirkungen der Amyloid-PET-Untersuchung - Gesamtdauer stationärer Aufenthalte innerhalb eines Jahres - Mortalität - Notwendigkeit einer vollstationären oder institutionalisierten ambulanten Pflege (Institutionalisierung) - Änderung der Therapie (insbes. Gabe oder Absetzen von Medikation) auf der Grundlage des Amyloid-PET-Befundes <p>Des Weiteren sind die während des Studienzeitraums durchgeführten Maßnahmen zur Therapie der Demenz zu erfassen.</p>	<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kognitive Leistungsfähigkeit - gesundheitsbezogene Lebensqualität - Auftreten unerwünschter Ereignisse - Mortalität - Notwendigkeit einer vollstationären oder institutionalisierten ambulanten Pflege (Institutionalisierung) - Diagnoseänderung nach Intervention - Änderung der Therapie (change of management) nach Intervention. <p>Des Weiteren sind die während des Studienzeitraums eventuell durchgeführten weiteren diagnostischen sowie therapeutischen Maßnahmen zu erfassen.</p>	<p>Andere Kenngrößen der diagnostischen Genauigkeit sollen als sekundäre Endpunkte bestimmt werden. Die Erhebung und die Operationalisierung weiterer sekundärer Endpunkte ist zu begründen.</p>

	Variante 1	Variante 2	Variante 3
(3)	Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.		Für Patientinnen oder Patienten mit einem positiven Befund in der Amyloid-PET, aber einem negativen Befund in der Liquordiagnostik sollen bei der Studienplanung geeignete Maßnahmen festgelegt werden, die eine weitergehende Betrachtung mit dem Ziel der Validierung ermöglichen.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

	Variante 1	Variante 2	Variante 3
(1)	¹ Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit angemessener Verblindung zu konzipieren und durchzuführen.		¹ Die Erprobungsstudie ist als Studie zur diagnostischen Güte der Amyloid-PET zu konzipieren und durchzuführen.
	² Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.		
(2)	Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen gegen die Intervention verblindet sein, soweit dies möglich ist. Die Personen, die die Endpunkte auswerten, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein. Das weitere Studienpersonal soll soweit möglich gegen die Intervention verblindet sein.		
(3)	Der Beobachtungszeitraum soll 24 Monate umfassen.	Der Beobachtungszeitraum soll 18 bis 24 Monate umfassen und ist von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution begründet festzulegen.	

§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

(1) Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

	Variante 1	Variante 2	Variante 3
(2)	¹ Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. ² Die prospektive Registrierung der Studie muss in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen.		
	³ Ein vollständiger Studienbericht ist entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen und öffentlich zugänglich zu machen. ⁴ Die Ergebnisse der Erprobung sind spätestens drei Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sogenannte Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.	³ Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind nach Abschluss der Studie umfassend öffentlich zugänglich zu machen. ⁴ Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens drei Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sogenannte Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.	
	⁵ Es muss gewährleistet werden, dass auf Anforderung des G-BA nachträgliche Datenauswertungen durchgeführt werden können.		

(3) Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend dem 2. Kapitel § 25 VerfO vertraglich festgelegt werden."

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.2 Tragende Gründe

TrGr zu 3 Varianten eines Beschlussentwurfs
Stand 13.06.2019

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Hintergrund	3
2.2	Zu § 1 Zielsetzung	4
2.3	Zu § 2 Fragestellung	5
2.4	Zu § 3 Population	7
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	12
2.6	Zu § 5 Endpunkte	15
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	17
2.8	Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität	20
2.9	Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution	21

3.	Stellungnahmeverfahren	21
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	21
5.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 S. 4 VerfO22	
6.	Verfahrensablauf	23
7.	Fazit.....	23

1. Rechtsgrundlage

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung (Erp-RL) der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 19. Juli 2018 den Antrag auf Erprobung der Amyloid-Positronenemissionstomographie (Amyloid-PET) bei Demenz unklarer Ätiologie positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf.

Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 beschlossen, das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie einzuleiten. Zuvor hatte sich der G-BA versichert, dass keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

Variante 1	Variante 2	Variante 3
Im Antrag des Herstellers auf Erprobung ist der Einsatz der Amyloid-PET bei ätiologisch unklaren Fällen eines vorliegenden Demenzsyndroms zur Differenzialdiagnose bzw. ätiologischen Zuordnung vorgesehen. Der G-BA konnte das Potenzial der Methode in diesem Sinne feststellen. Dies bedeutet, dass das Vorliegen einer Demenz bereits klinisch gesichert wurde, aber die Frage offen bleibt, ob eine Demenz vom Alzheimer-Typ vorliegt oder nicht.	Die Amyloid-PET ist in ihren Kernmerkmalen dadurch charakterisiert, dass 1. durch Applikation einer radioaktiv markierten Spürsubstanz (Tracer) Amyloid-Plaques im Gehirn nachgewiesen werden können und 2. durch eine Koinzidenz-Detektion der	

Die potenzialbegründende Studie von Pontecorvo et al. 2017 stützt die Annahme, dass bei einer vorliegenden Demenz der Nachweis der bei einer Alzheimer-Pathogenese auftretenden Amyloid-Plaques bzw. deren Ausschluss durch die Amyloid-PET therapeutische Entscheidungen zur Folge hat. Dabei ist ein fehlender Amyloid-Nachweis in der Amyloid-PET zwar ein hinreichendes Kriterium für den Ausschluss einer Alzheimer-Erkrankung, dagegen ist der positive Nachweis von Amyloid-Plaques keinesfalls beweisend für eine Alzheimer-Erkrankung, da mit zunehmendem Alter auch kognitiv unauffällige Personen Amyloid-Plaques aufweisen. In der Studie von Pontecorvo et al. 2017 wurde zwar bei den mittels PET untersuchten Patientinnen und Patienten mit Demenz eine höhere Rate an Therapieänderungen vorgenommen als bei den nicht mit PET untersuchten Patientinnen und Patienten, jedoch blieb offen, ob die Betroffenen hiervon einen Vorteil im Sinne eines besseren Demenz-Verlaufs oder aber der Lebensqualität haben.

Die Erprobungsstudie soll diese Frage klären. Ein patientenrelevanter Vorteil könnte etwa dadurch zustande kommen, dass im Falle eines fehlenden Amyloid-Nachweises in der Amyloid-PET solche therapeutischen Optionen unterlassen werden, die spezifisch bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ eingesetzt werden, jedoch nicht bei Demenzen anderer Ätiologie, wie beispielsweise der vaskulären Demenz.

Annihilationsstrahlung der Positronen eine räumliche Zuordnung der Tracer-Substanz im Körper erfolgt. Bei den Tracern handelt es sich um die hierfür zugelassenen Arzneimittel Florbetapir, Florbetaben und Flutemetamol. Die PET kann als nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren unter Nutzung dieser mit ¹⁸F radioaktiv markierten Amyloid-Tracern, Amyloid-Plaques, wie sie im Rahmen einer Alzheimererkrankung charakteristischerweise auftreten, in vivo direkt im Gehirn qualitativ und quantitativ in ihrer räumlichen Ausdehnung darstellen.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entsprechen.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann. Gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 4 Spiegelstrich 1 Verfahrensordnung (VerfO) sind dabei die Vorschläge des Antragstellers sowie weiterer beteiligter Unternehmen im Rahmen der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3

Spiegelstrich 3 VerFO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Variante 1	Variante 2	Variante 3
<p>Mit der hier definierten Fragestellung adressiert der G-BA die am 19. Juli 2018 im Rahmen der Potenzialbescheidung festgestellte Erkenntnislücke. In der potenzialbegründenden Studie von Pontecorvo et al. 2017 zeigt sich, dass es bei Patientinnen und Patienten mit Demenz unklarer Ursache auf der Grundlage der Information aus einer Amyloid-PET-Untersuchung zu einer häufigeren Änderung des Patientenmanagements kam als ohne diese Information. Ein signifikanter Behandlungseffekt dieser Änderungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.</p>	<p>Aus der potenzialbegründenden Studie¹ ergab sich, dass bei Patientinnen und Patienten mit kognitiver Verschlechterung unklarer Ursache die Information aus einer Amyloid-PET-Untersuchung dazu führt, dass es nach 3 Monaten zu einer statistisch signifikant häufigeren Anpassung der Medikation kommt, als es ohne diese Information der Fall ist.</p> <p>Die Information, ob zerebrales Amyloid vorliegt, hat also entscheidende Auswirkungen auf die ärztlichen Therapieentscheidungen. In klinisch unklaren Fällen eines vorliegenden Demenzsyndroms wird entsprechend der S3-Leitlinie „Demenzen“² zur Differenzialdiagnose bzw. ätiologischen Zuordnung einer Demenz unklarer Ätiologie eine Liquordiagnostik mit Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern oder die Darstellung des zerebralen Amyloids mittels PET empfohlen.</p>	
	<p>Zwar legen verschiedene Studien die Annahme nahe, dass Medikationsänderungen ein plausibles Surrogat für patientenrelevanten Endpunkte sein können. Insbesondere zu im Alltag erlebten Endpunkten sind bislang jedoch</p>	<p>Zwar liegen sowohl für die Liquordiagnostik^{3,4,5} als auch für die Amyloid-</p>

¹ Pontecorvo MJ, Siderowf A, Dubois B, Doraiswamy PM, Frisoni GB, Grundman M et al. Effectiveness of florbetapir PET imaging in changing patient management. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2017; 44(3-4): 129-143.

² Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie „Demenzen“: Langversion [online]. 01.2016 [Zugriff: 23.04.2019].

³ Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al.: Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2003; 289: 2094-2103.

⁴ Mitchell AJ: CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 966-975.

⁵ Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, et al.: Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1143-1159.

Variante 1	Variante 2	Variante 3
	keine Daten aus entsprechenden Studien bekannt.	PET ^{6,7,8,9} zahlreiche Untersuchungen zur diagnostischen Güte vor. Die Datenlage zum Vergleich beider Verfahren ^{10,11} ist jedoch insbesondere für die zu untersuchende Patientenpopulation deutlich weniger umfassend.
Mit der nun vorgesehenen Erprobungsstudie soll untersucht werden, welchen Einfluss die Therapie, die auf Basis des Amyloid-PET-Befundes gewählt wurde, auf den Verlauf der Erkrankung hat. Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.	Daher soll die Erprobungsstudie der Beantwortung der Frage dienen, ob durch eine Amyloid-PET-basierte, gesicherte Diagnose und daraus resultierenden gezielten Maßnahmen (medikamentöse und weitere) der Verlauf der Erkrankung genauso beeinflusst wird wie beim bisherigen Behandlungsstandard der GKV und somit mittelbar ein therapeutischer Nutzen erreicht werden kann. Denn erst bei einer nach ärztlicher Einschätzung genügend sicheren Diagnose sind krankheitsspezifische Maßnahmen – bspw. anticholinergische Medikation; einige Sozialeleistungen u.w.m. – möglich.	Daher soll durch die zu konzipierende Studie die diagnostische Güte dieser in der S3-Leitlinie als prinzipiell gleichwertig beschriebenen diagnostischen Verfahren ermittelt und damit überprüft werden, ob die Amyloid-PET eine Liquordiagnostik in den Fällen, in denen eine Liquordiagnostik ausschließlich zur Untersuchung auf Neurodegenerationsmarker eingesetzt werden soll, ersetzen kann. Die Amyloid-PET ist als nichtinvasives Untersuchungsverfahren im Vergleich zur Liquordiagnostik weniger belastend für die Patientinnen und Patienten.

⁶ Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11(8): 669-678.

⁷ Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 2011; 305: 275-283.

⁸ Curtis C, Gamez JE, Singh U, Sadowsky CH, Villena T, Sabbagh MN et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. *JAMA Neurol* 2015; 72(3): 287-294.

⁹ Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement* 2015; 11(8): 964-974.

¹⁰ Ben Bouallègue F, Mariano-Goulart D, Payoux P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Comparison of CSF markers and semi-quantitative amyloid PET in Alzheimer's disease diagnosis and in cognitive impairment prognosis using the ADNI-2 database. *Alzheimers Res Ther*. 2017; 9(1):32.

¹¹ Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, Johansson P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Minthon L, Blennow K, Olsson M, Hansson O, Swedish BioFINDER Study Group. Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. *Neurology*. 2015; 85(14):1240-1249.

Variante 1	Variante 2	Variante 3
	Die Amyloid-PET ist als nichtinvasives Untersuchungsverfahren im Vergleich zur Liquordiagnostik weniger belastend für die Patientinnen und Patienten und würde anstelle einer Liquordiagnostik durchgeführt werden können. Dies würde in der künftigen klinischen Realität auch Personen betreffen, bei denen eine Lumbalpunktion nicht möglich ist. Im Rahmen der Erprobungsstudie liegt der Fokus auf dem ersetzenden Aspekt des neuen diagnostischen Tests und daher auf dem Vergleich mit der vorhandenen Methode. Es handelt sich um eine Nichtunterlegenheitsfragestellung.	

Mit dieser Vorgabe wird i.S. der Zielsetzung in § 1 die Basis für die Studienplanung gelegt.

2.4 Zu § 3 Population

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
(1)	In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit der klinisch gesicherten Diagnose einer leichten bis mittelschweren Demenz, deren Ätiologie im Rahmen der fachärztlich neurologischen, nichtinvasiven differenzialdiagnostischen Abklärung (umfasst mindestens Eigen- und Fremdanamnese, körperliche Untersuchung, kognitive Screeningtestung, Blutuntersuchung sowie strukturelle cerebrale Bildgebung) nicht geklärt werden	Um die unter § 1 genannte Fragestellung zu beantworten, sollen Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen ein leicht- bis mittelgradiges Demenzsyndrom diagnostiziert wurde mit dem vorläufigen Ergebnis einer nicht näher bezeichneten Demenz (F03 nach ICD-10) oder Demenz bei Alzheimer-Krankheit (F00.0*, G30.0* sowie F00.1*, G30.1* nach ICD-10) ohne hinreichende Diagnosesicherheit.	Um die unter § 1 genannte Fragestellung zu beantworten, sollen Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen ein Demenzsyndrom diagnostiziert wurde mit dem vorläufigen Ergebnis einer nicht näher bezeichneten Demenz (F03 nach ICD-10) oder Demenz bei Alzheimer-Krankheit (F00.0*, G30.0* sowie F00.1*, G30.1* nach ICD-10) ohne hinreichende Diagnosesicherheit.

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
	<p>konnte, sofern im Hinblick auf die Therapie die Frage relevant ist, ob ein Morbus Alzheimer vorliegt oder nicht. Da therapeutische Maßnahmen zur Behandlung einer Demenz zur Verfügung stehen, für die keine weitere Abklärung der Ätiologie notwendig ist, stellt sich die Frage also vorrangig als Voraussetzung für die Verordnung von Antidementiva, die nur für die Behandlung einer Alzheimer-Demenz zugelassen sind. Da eine Liquordiagnostik im Hinblick auf diese Frage eingesetzt werden kann, diese aber auch weitere diagnostische Fragen klären kann als diejenige, ob ein Morbus Alzheimer wahrscheinlich ist oder nicht, sollen nur solche Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bei denen eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann. Dies wäre etwa dann der Fall, wenn Kontraindikationen bestehen oder eine Liquorpunktion technisch nicht gelingt. Hiermit soll sichergestellt werden, dass im Rahmen der Studie den Studienteilnehmenden keine notwendigen Untersuchungen vorenthalten werden.</p> <p>Der G-BA geht davon aus, dass eine fachärztlich neurologische Expertise für die Diagnose und differentialdiagnostische Abklärung einer Demenz erforderlich ist.</p> <p>Die Einschränkung auf Personen mit leicht- bis mittelgradiger Demenz ist darin</p>	<p>Die Einschränkung auf Personen mit leicht- bis mittelgradigem Demenzsyndrom ist darin begründet, dass eine nach dem Auftreten klinischer Symptome zeitnah gestellte gesicherte Diagnose durch darauffolgende gezielte Maßnahmen in dieser Patientengruppe den größten patientenrelevanten Nutzen verspricht. Die derzeit verfügbaren Medikamente können das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz nur verlangsamen, nicht jedoch umkehren. Ihre Zulassung basiert auf Effekten u.a. zur kognitiven Leistungsfähigkeit sowie alltagspraktischen Fähigkeiten (s. §5) und ist für drei der vier Wirkstoffe auf Personen mit leichtgradiger bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz beschränkt. Daher stehen diese beiden Schweregrade im Fokus dieser Studie.</p>	

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
	begründet, dass bei einer schweren Demenz nicht mehr vom Vorliegen einer Einwilligungsfähigkeit auszugehen ist.		
(2)	Der G-BA geht davon aus, dass die fachärztlich neurologische Differentialdiagnostik in jedem Fall die genannten Untersuchungen umfasst, aber auch darüber hinausgehen kann.	Da die Basisdiagnostik an einigen Stellen der S3-Leitlinie „Demenzen“ nicht einheitlich definiert ist, gibt der G-BA vor, dass für die Eingangsdagnostik einer Demenz Eigen- und Fremdanamnese, körperliche Untersuchung, kognitive Screeningtestung, Blutuntersuchung sowie eine strukturelle cerebrale Bildgebung durchgeführt worden sein müssen. Die entsprechenden möglichen Untersuchungen und Testinstrumente sind vielfältig, weshalb die spezifischen Untersuchungen und Testinstrumente durch die unabhängige wissenschaftliche Institution festzulegen sind. Für die kognitive Screeningtestung können beispielsweise MMST, DemTect oder andere geeignete, validierte Instrumente zum Einsatz kommen. Als Blutuntersuchung im Rahmen der Basisdiagnostik wird analog der Empfehlungen in der S3-Leitlinie „Demenzen“ die Bestimmung von Blutbild, Elektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺), Nüchtern-Blutzucker, TSH, Blutsenkung oder CRP, GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, Vitamin B ₁₂ angesehen. Die strukturelle cerebrale Bildgebung erfolgt in der Regel mittels Computertomografie oder Magnetresonanztomografie.	
(3)		Um die Amyloid-PET-basierte Diagnose und deren Folgen mit der Liquordiagnostik-basierten Diagnose und deren Folgen vergleichen zu können, müssen die Patientinnen und Patienten zwischen den beiden diagnostischen Verfahren randomisiert werden. Patientinnen und Patienten werden daher von der Studie ausgeschlossen, wenn auch nur eine der beiden Untersuchungen nicht möglich ist. Bei der Liquordiagnostik könnte dies beispielsweise bei einer Ablehnung der Lumbalpunktion durch die Patientin oder den Patienten, eine absehbar technisch unmögliche Punktion oder andere	Um die diagnostische Güte der Liquordiagnostik mit der der Amyloid-PET vergleichen zu können, müssen bei den Patientinnen und Patienten beide diagnostischen Verfahren durchgeführt werden. Patientinnen und Patienten werden daher von der Studie ausgeschlossen, wenn auch nur eine der beiden Untersuchungen nicht möglich ist. Bei der Liquordiagnostik könnte dies beispielsweise bei einer Ablehnung der Lumbalpunktion durch die Patientin oder den Patienten, eine absehbar technisch unmögliche Punktion oder andere medizinische Kontraindikationen der Fall sein. Bei der

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
		<p>medizinische Kontraindikationen der Fall sein. Bei der Amyloid-PET sind beispielsweise die Ablehnung durch die Patientin oder den Patienten, die offenkundige Unfähigkeit zur Kooperation während der Untersuchung oder Kontraindikationen gegen das eingesetzte Radiopharmakon denkbar.</p>	<p>Amyloid-PET sind beispielsweise die Ablehnung durch die Patientin oder den Patienten, die offenkundige Unfähigkeit zur Kooperation während der Untersuchung oder Kontraindikationen gegen das eingesetzte Radiopharmakon denkbar.</p>
(4)	<p>Als Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie wird insbesondere eine schwere Erkrankung, bei der eine Lebenserwartung unter 2 Jahren besteht und/oder deren Verlauf oder Behandlung die Studienerhebungen beeinflussen könnte, definiert. Auch wenn dies die Versorgungsrealität möglicherweise nicht</p>	<p>Bei einigen Patientinnen und Patienten bestehen andere Indikationen für eine Liquordiagnostik als die Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern. Meist ist dies der Verdacht auf eine Infektionserkrankung, die eine Demenz als Symptom aufweist. Da bei diesen Patientinnen und Patienten die Amyloid-PET die Liquordiagnostik niemals ersetzen kann, wird diese Patientenpopulation von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Da in der S3-Leitlinie „Demenzen“ eine Empfehlung für die Bestimmung von Parametern des Liquorgrundprofils bei der Durchführung einer Liquordiagnostik vorliegt, stellt die zusätzliche Bestimmung dieser Parameter kein Ausschlusskriterium von der Studie dar.</p>	

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
	realistisch abbildet, ist zur möglichst klaren Darstellung des Effektes der Amyloid-PET eine solche Einschränkung der Studienpopulation sinnvoll.	Als weiteres Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie wird eine schwere Erkrankung, bei der eine Lebenserwartung unter 2 Jahren zu erwarten ist und/oder deren Verlauf oder Behandlung die Studienerhebungen beeinflussen könnte, definiert. Auch wenn dies die Versorgungsrealität möglicherweise nicht realistisch abbildet, ist zur möglichst klaren Darstellung des Effektes der Amyloid-PET eine solche Einschränkung der Studienpopulation sinnvoll, um die erfolgreiche Teilnahme bis zum Studienende zu gewährleisten.	

Zu Absatz (5)

Bei der Studienplanung können weitere Ein- oder Ausschlusskriterien festgelegt werden. Zur Sicherung der externen Validität der Studienergebnisse wird in Absatz 5 gefordert, dass die Ein- und Ausschlusskriterien, wie zum Beispiel Alter, Komorbiditäten und Vorerkrankungen so festzulegen sind, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in der Studienpopulation auf die Zielpopulation möglich wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
(1) bis (3)	<p>Mittels der für die Interventionsgruppe vorgesehenen Amyloid-PET erfolgt der positive oder negative Nachweis von Amyloid-Plaques im Gehirn. Entsprechend der Angaben in der Fachinformation der Amyloid-Tracer spricht eine negative Aufnahme gegen die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit. Eine positive Aufnahme bedeutet dagegen keine gesicherte Diagnose einer Alzheimer-Krankheit, da Ablagerungen neuritischer Plaques in der grauen Substanz auch bei asymptomatischen älteren Patienten und einigen neurodegenerativen Erkrankungen (Alzheimer-Krankheit, Lewy-Körper-Demenz, Parkinson'sche Erkrankung) auftreten können.</p> <p>Um eine einheitliche Befundung der Amyloid-PET sicherzustellen, sollen alle Befunde zentral erhoben werden.</p> <p>Die Amyloid-PET soll zusätzlich zur nichtinvasiven fachärztlich neurologischen Differenzialdiagnostik durchgeführt werden.</p> <p>In der Kontrollgruppe soll dagegen allein die nichtinvasive fachärztlich neurologische Differenzialdiagnostik durchgeführt werden. Wie oben angegeben zählt die Lumbalpunktion deshalb nicht zu der</p>	<p>In den Absätzen 1 und 2 werden die Intervention und die Vergleichsintervention festgelegt. Die Interventionsgruppe soll als weiterführende Diagnostik eine Amyloid-PET-Untersuchung und die darauf basierende Diagnose zur Demenz-Ätiologie erhalten. Die Vergleichsgruppe soll die Untersuchung des Amyloid-Status mittels Liquordiagnostik und die darauf basierende Diagnose der Demenz-Ätiologie erhalten. Bei der Bestimmung des Amyloid-Status und Parameter des Liquorgrundprofils handelt es sich um den bisherigen Behandlungsstandard der GKV. Im Liquor sind verschiedene Korrelate der neuropathologischen Veränderungen, die die Alzheimer-Krankheit definieren, messbar. Gemäß S3-Leitlinie „Demenzen“ sind die aktuell klinisch relevanten Parameter beta-Amyloid-1-42, Gesamt-Tau und Phospho-Tau (pTau), wobei eine Bestimmung in Kombination der Bestimmung nur eines einzelnen Parameters überlegen ist.</p> <p>Um eine Vergleichbarkeit der Befunde sicherzustellen, wird der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auferlegt,</p>	<p>In Absatz 1 wird die Intervention beschrieben. Um eine Vergleichbarkeit der Befunde sicherzustellen, wird der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auferlegt, entsprechende Kriterien vorab festzulegen und zu begründen.</p> <p>Als Vergleichsintervention wird in Absatz 2 die Liquordiagnostik mit Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern festgelegt. Vor dem Hintergrund des bereits zuvor erwähnten vergleichsweise umfassenden Wissensstands zur Liquordiagnostik wird diese als geeigneter unabhängiger Referenzstandard (Goldstandard) in der klinischen Versorgung angesehen, wengleich dem G-BA bekannt ist, dass keine vollständige Übereinstimmung der Liquordiagnostik mit autoptischen Ergebnissen besteht.</p> <p>Im Liquor sind verschiedene Korrelate der neuropathologischen Veränderungen, die die Alzheimer-Krankheit definieren, messbar. Gemäß S3-Leitlinie „Demenzen“ sind die aktuell klinisch relevanten Parameter beta-Amyloid-1-42, Gesamt-Tau und Phospho-Tau (pTau), wobei eine Bestimmung in Kombination der Bestimmung nur eines einzelnen Parameters überlegen ist.</p>

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
	<p>Diagnostik in der Kontrollgruppe, weil diese auch den Nachweis anderer pathologischer Veränderungen ermöglicht. Daher kann die Untersuchung mittels Amyloid-PET nicht ohne weiteres als Ersatz der Liquordiagnostik vorgesehen werden.</p> <p>Als spezifische, für die Demenz vom Alzheimer-Typ zugelassene Therapie stehen Antidementiva zur Verfügung, die bis auf eine Ausnahme nicht für andere Demenzformen zugelassen sind. Der G-BA geht davon aus, dass therapeutische Konsequenzen, die auf einem Nachweis oder Ausschluss von Amyloid-Plaques durch eine Amyloid-PET beruhen, in erster Linie Entscheidungen für oder gegen eine antidementive Therapie betreffen. Bei Ausschluss einer Alzheimer-Demenz auf Grundlage eines negativen Amyloid-PET-Befundes kann die Einnahme von Antidementiva und der damit verbundenen möglichen unerwünschten Wirkungen vermieden werden.</p> <p>Da sich nicht-medikamentöse Maßnahmen wie zum Beispiel Gedächtnistraining, Ergotherapie, Physiotherapie und pflegerische Maßnahmen bei einer Demenz an der Symptomatik orientieren, und nicht davon abhängen, ob Amyloid-Plaques nachgewiesen werden oder nicht, geht der G-BA davon aus, dass diese Maßnahmen in der Interventions- und der</p>	<p>entsprechende Kriterien für die Auswertung der Amyloid-PET- wie auch der Liquordiagnostik vorab festzulegen und zu begründen.</p>	<p>Um die diagnostische Güte im Vergleich betrachten zu können, wird in Absatz 3 vorgegeben, dass bei allen Patientinnen und Patienten sowohl die Intervention als auch die Vergleichsintervention durchgeführt werden muss. Ein möglichst kurzer Zeitraum zwischen den Untersuchungen soll eine Diskrepanz der Befunde, die sich beispielsweise aufgrund einer fortschreitenden Erkrankung ergeben könnte, vermeiden. Die Vorgaben zur Verblindung sollen eine möglichst hohe interne Validität der Studie sicherstellen.</p>

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
	<p>Kontrollgruppe gleichermaßen in etwa gleicher Häufigkeit angewendet werden.</p> <p>Um eine Transparenz und Nachvollziehbarkeit darüber sicherzustellen welche Therapieentscheidungen in Abhängigkeit von der Amyloid-PET getroffen werden und welche von anderen Befunden abhängen, ist vorab das therapeutische Vorgehen festzulegen. Hierfür kann entweder im Rahmen des Studienprotokolls ein Algorithmus für das diagnostisch-therapeutische Vorgehen erstellt werden oder aber das therapeutische Vorgehen wird in Abhängigkeit vom jeweiligen Ergebnis der diagnostischen Maßnahme bei den jeweils einzelnen Studienteilnehmenden vor Durchführung der diagnostischen Maßnahme festgelegt. In der Interventionsgruppe würde hierzu vor jeder Amyloid-PET festgelegt werden, welche Maßnahme jeweils bei einem positiven oder negativen Ergebnis erfolgt. In der Kontrollgruppe würde ebenfalls vorab festgelegt werden, von welchem diagnostischen Befund welche therapeutischen Maßnahmen abhängig gemacht werden soll. Dies soll einer Einheitlichkeit des Vorgehens dienen. Der G-BA hat Hinweise erhalten, dass hier eine erhebliche Bandbreite im Vorgehen besteht.</p>		

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
(1)	Die Diagnose einer Demenz beinhaltet das Vorliegen einer irreversiblen progredienten <u>alltagsrelevanten</u> kognitiven Störung. Als primärer Endpunkt wird deshalb der Einfluss der erweiterten Diagnostik auf den Erhalt der Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens betrachtet. Hierfür stehen mehrere validierte Erhebungsinstrumente zur Verfügung, die Auswahl trifft die unabhängige wissenschaftliche Institution.		Als primärer Endpunkt wird vor dem Hintergrund des Nichtunterlegenheits-Designs der positiv prädiktive Wert festgelegt. Um eine umfassende Aussage zur diagnostischen Güte der Amyloid-PET zu erhalten, werden die weiteren Kriterien der diagnostischen Güte als sekundäre Endpunkte festgelegt.
(2)	Da eine auf der Amyloid-PET basierte Therapieentscheidung sowohl den Verzicht auf eine antideMENTIVE Therapie als auch die Entscheidung für deren Einsatz bedeuten kann, sollen entsprechend sowohl die Wirkungen (kognitive Funktion) als auch die unerwünschten Wirkungen erhoben werden. Um eine einheitliche Bewertung der unerwünschten Ereignisse (insbes. in Bezug auf einen Zusammenhang mit der Erkrankung, der Einnahme von Antidementiva und der Durchführung des Amyloid-PET) zu gewährleisten ist ein unabhängiges Bewertungskomitee vorzusehen. Mit der Erfassung der Gesamtdauer stationärer Aufenthalte innerhalb eines Jahres wird den Vorschlägen des Herstellers entsprochen.	Mit den in Absatz 2 festgelegten sekundären Endpunkten werden weitere zu erhebende Parameter bestimmt, um weitere Effekte der Methode beurteilen zu können. Zur Erhebung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollen krankheitsspezifische Fragebögen eingesetzt werden. Daneben können auch allgemein gesundheitsbezogene Fragebögen zum Einsatz kommen. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte obliegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution, die diese jeweils zu begründen hat. Es können weitere sekundäre Endpunkte durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienprotokoll festgelegt werden. Auch die Festlegung weiterer Endpunkte ist dann jeweils zu begründen.	
(3)	Grundsätzlich sind, wo immer möglich, validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen.		Bekanntermaßen zeigt die Liquordiagnostik mit Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern keine vollständige Übereinstimmung mit

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
			<p>postmortalen Untersuchungen. Da es zumindest denkbar ist, dass Amyloid-Ablagerungen im Gehirn zwar mittels der Amyloid-PET nachweisbar sind, aber durch die Liquordiagnostik kein entsprechendes Korrelat gefunden werden kann, würde die alleinige quantitative Auswertung der diagnostischen Güte der Amyloid-PET vor dem Hintergrund der Limitationen des Referenzstandards womöglich ein ungerechtfertigtes Bild zuungunsten der Amyloid-PET liefern. Um diesen Einschränkungen zu begegnen, soll die unabhängige wissenschaftliche Institution entsprechende geeignete Maßnahmen zur weitergehenden Betrachtung dieser Fallkonstellation bereits bei der Studienplanung festlegen. Diese weitergehende Betrachtung kann beispielsweise unter Zuhilfenahme von Nachbeobachtungs-Ergebnissen erfolgen.</p>

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
(1)	<p>In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Systementscheidung bietet. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll.</p>		<p>Gemäß 2. Kap. § 11 Absatz 2 VerfO des G-BA ist die zu konzipierende Erprobungsstudie eine Studie der Evidenzstufe II b. Zwar wäre zur Klärung der vorliegenden Fragestellung prinzipiell auch die Konzipierung einer Studie der Evidenzstufe I b möglich. Allerdings wäre diese vor dem Hintergrund der Vielzahl der sich anschließenden Maßnahmen und Umgebungsbedingungen (beispielsweise Indikationsstellung für eine bestimmte Medikation, nichtmedikamentöse Maßnahmen, soziales Umfeld) hochgradig verzerrungsanfällig, weshalb unklar wäre, ob sich der Nutzen der Amyloid-PET tatsächlich durch diese Studie zeigen ließe.</p> <p>Die VerfO enthält keine Vorgabe, welche Evidenzstufe für eine Erprobungsstudie festzulegen ist. Vielmehr müssen die methodischen Anforderungen an die Studiendurchführungen unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität gemäß 2. Kap. § 22 Absatz 2 Satz 2 VerfO und der Gesetzesbegründung zum GKV-VStG so ausgestaltet werden, dass sie hinreichend praktikabel sind. Dies bedeutet, dass die methodischen Anforderungen nicht überzogen werden, um die Umsetzbarkeit zu erleichtern. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll.</p>
<p>Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.</p>			

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
(2)	In Absatz 1 Satz 1 ist bereits geregelt, dass die Studie mit angemessener Verblindung zu konzipieren und durchzuführen ist.		Die Vorgaben zur Verblindung sollen eine hohe interne Validität der Studie sicherstellen.
	Ob eine Verblindung der Studienteilnehmenden durch eine Sham-PET-Untersuchung erfolgt, wird der unabhängigen wissenschaftlichen Institution überlassen.	Aufgrund der technisch sehr verschiedenen Untersuchungsmethoden in der Interventions- und Vergleichsgruppe wird eine Verblindung der Studienteilnehmenden nicht möglich sein.	
	Jedoch sollen die Personen, die die Endpunkte erheben, soweit möglich nicht über die erfolgte Intervention informiert sein. Bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, ist eine vollständige Verblindung zu gewährleisten, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden. Die Verblindung soll bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden.		
(3)	Der Beobachtungszeitraum soll 24 Monate umfassen, um den Erfolg der therapeutischen Maßnahmen beurteilen zu können.	In Absatz 3 ist festgelegt, dass der Beobachtungszeitraum mindestens 18 und bis zu 24 Monate umfassen soll. Die genaue Dauer ist von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution im Rahmen der Studienplanung festzulegen. Dieser Zeitraum wird als geeignet angesehen, um beurteilen zu können, ob der Effekt der Amyloid-PET-basierten Diagnosesicherung und resultierender Maßnahmen auf patientenrelevante	

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2	Variante 3
		Endpunkte im längeren Verlauf vergleichbar ist mit dem Effekt der Liquordiagnostik-basierten Diagnosesicherung und resultierender Maßnahmen.	

2.8 Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Zu Absatz (1)

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

Zu Absatz	Variante 1	Variante 2, 3
(2)	In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und Ergebnisse ist Transparenz herzustellen: Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen. Die prospektive Registrierung der Studie soll in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen.	
	Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie und dessen Veröffentlichung ist notwendig.	Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie ist notwendig.
	Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, ist vorzusehen.	

Zu Absatz (3)

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Ausschreibung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution vor der Beauftragung entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO festgelegt werden. Weiterreichende Konkretisierungen der danach vorliegenden Vorgaben für die Erprobung, die keine Rechte Dritter betreffen, sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

2.9 Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution

Der G-BA wird die Einhaltung der in der Richtlinie definierten Parameter der Studie überprüfen.

3. Stellungnahmeverfahren

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 S. 4 Verfo

Variante 1		Variante 2, 3		
Eine Studie mit etwa 1000-1300 Patientinnen und Patienten erscheint für die Beantwortung der Fragestellung angemessen. Eine konkrete Fallzahlkalkulation kann erst im Rahmen der genauen Studienplanung erfolgen.		Durch die unabhängige wissenschaftliche Institution ist eine angemessene Nicht-Unterlegenheitsschwelle zum primären Endpunkt festzulegen (s. § 5). Auf dieser beruht bei Nichtunterlegenheitsstudien die Planung der erforderlichen Fallzahl. Eine konkrete Fallzahlkalkulation kann erst im Rahmen der genauen Studienplanung erfolgen.		
Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).				
Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand			
	gering	normal	hoch	
klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €	
mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €	
groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €	
Entsprechend der o. g. Fallzahlschätzung handelt es sich um eine große Studie. Der studienbezogene Mehraufwand wird als normal eingeschätzt. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,0-3,9 Millionen € berechnen.				

6. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
16.08.2018	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
11.10.2018	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO)
15.10.2018		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

7. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie.
 Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
 gemäß § 91 SGB V
 Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Kapitel B-9.1 abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
Vorbemerkung				
SSK	Da hier nur die Eckpunkte der Studie skizzenartig festgelegt sind, nicht aber ein konkretes Studienprotokoll vorliegt, ist auch keine konkrete Stellungnahme zu Studiendetails möglich. Grundsätzlich ist es zu begrüßen, dass eine klinische Erprobungsstudie durchgeführt wird mit dem Ziel der Anerkennung der klinischen Notwendigkeit der Amyloid – PET durch den GBA. Sobald die Eckpunkte der klinischen Erprobungsstudie bekannt sind, ist jedoch zu prüfen, ob es sich um eine Anwendung zum Zweck der medizinischen Forschung handelt, die nach § 31 StrlSchG genehmigungspflichtig wäre.		Kenntnisnahme	Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
§ 1 Zielsetzung				
Konsortium²	Die Zielsetzung des Beschlussentwurfs ist für die Koordinationsgruppe gut nachvollziehbar.	Die Einbindung der wesentlichen Stakeholder in die Ausgestaltung und Durchführung der Studie erscheint notwendig für eine erfolgreiche Durchführung einer Erprobungsstudie.	Kenntnisnahme	Keine Änderung.
§ 2 Fragestellung				
Konsortium¹	Variante 1: Favorisiert. Die Fragestellung der Variante 1 erscheint uns grundsätzlich gut nachvollziehbar.	<p>Es geht um den Nachweis eines patienten-relevanten Nutzens der Amyloid-PET im Vergleich zu einer S3-Leitlinien Diagnostik ohne Amyloid-PET auf Demenz-relevante Morbiditätsendpunkte. Die Fragestellung erscheint uns versorgungsrelevant, da im aktuellen Versorgungssystem die Mehrzahl der Patienten) die Diagnosen einer unklaren Demenz entsprechend ICD-10 F 03 bzw. einer Alzheimer Demenz ICD-10 F00.0 oder ICD-10 F00.1 erhalten, letztere allerdings in vielen Fällen mit einer diagnostischen Unsicherheit (diagnostischen Sicherheit < 85%). (Grundman, Pontecorvo et al. 2013), (Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) Auch erscheint die Untersuchung eines patienten-relevanten Morbiditätsendpunkts aus unserer Sicht versorgungsrelevant.</p> <p>Zum Begriff „Unklare Demenz“: Der Arzt stellt die Diagnose einer „unklaren Demenz“ entsprechend ICD10 F03. ICD10 F03 ist mit Abstand die häufigste Demenzdiagnose in der Versorgung in</p>	<p>Die Stellungnahmen wurden zur Kenntnis genommen. Wie vom SN ausgeführt, geht es um den Nachweis eines patienten-relevanten Nutzens der Amyloid-PET im Vergleich zu einer S3-Leitlinien Diagnostik ohne Amyloid-PET auf Demenz-relevante Morbiditätsendpunkte. Nach sorgfältiger Abwägung aller von den Stellungnehmern vorgebrachten Aspekte sowie unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie „Demenzen“ wurde die Fragestellung der Variante 1 modifiziert und stärker an die potenzialbegründende Studie angelehnt. Hierbei wurden die von den SN angesprochene Versorgungsrelevanz sowie die niedrigen Liquorpunktionsraten stärker berücksichtigt. Ebenso wurde bei der Modifikation der Variante 1 berücksichtigt, dass die Mehrzahl der SN eine Überlegenheitsfragestellung favorisierten.</p> <p>Variante 2 sowie Variante 3 werden aufgrund der von den SN vorgebrachten Argumente verlassen.</p>	Der BE wurde angepasst.

² Konsortium besteht aus folgenden Stellungnahmeberechtigten: GE Healthcare GmbH, Life Molecular Imaging, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Deutsche Röntgengesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie sowie Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Deutschland. Nach Daten der GKV erhielten in rein hausärztlicher Behandlung bis zu zwei Drittel eine sonstige unspezifische Demenzdiagnose (66,9%). Bei rein fachärztlicher Behandlung lag dieser Anteil bei knapp 30% und bei ca. 17% bei gemeinsamer haus- und fachärztlicher Behandlung (Schulz et al., 2014). Neuere Daten zeigen 44% der Fälle mit unklarer Demenzdiagnose in den GKV-Daten von 2011 (Schulz et al., 2015).</p>		
<p>Konsortium¹</p>	<p>Variante 1: Mit der nun vorgesehenen Erprobungsstudie soll untersucht werden, welchen Einfluss die Therapie, die auf Basis des Amyloid-PET-Befundes <u>und einer dadurch erhöhten diagnostischen Sicherheit</u> gewählt wurde, auf den Verlauf der Erkrankung hat.</p>	<p>Die nach Amyloid-PET gewählte Therapie basiert auf einer Imaging-Biomarker-gestützten und damit einer gesicherten Diagnose. Der Verweis auf „gesicherte Diagnose“ erscheint hier auch sinnvoll.</p>	<p>Die erhöhte diagnostische Sicherheit als Voraussetzung für einen besseren Verlauf der Erkrankung ist Gegenstand der Untersuchung.</p>	<p>Keine Änderung.</p>
<p>Konsortium¹</p>	<p>Variante 2: Nicht favorisiert. Demgegenüber erscheint uns in Variante 2 der Nachweis einer Nichtunterlegenheit des Amyloid-PET gegenüber einer Liquorpunktion zwar auch von wissenschaftlicher Relevanz. Zugleich erscheint uns aber der Nachweis einer Nichtunterlegenheit einer Amyloid-</p>	<p>Eine Liquorpunktion wird in der Mehrzahl der Fälle von Demenzerkrankten in der realen Versorgung nicht durchgeführt, so dass diese Fragestellung bezogen auf das Versorgungssystem für nur unter 10 % der Betroffenen relevant sein wird.</p> <p>Die durchschnittliche Quote von Liquorpunktionen in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky, Flessa et al. 2017), selbst in expliziten Diagnosestudien des DZNE werden</p>	<p>s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1</p>	<p>Streichung von Variante 2</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	<p>PET im Vergleich zur Liquorpunktion von gegenüber Variante 1 deutlich geringerer Versorgungsrelevanz.</p>	<p>Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht. (Jessen, Spottke et al. 2018).</p> <p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquorpunktionen (OPS 1-204.2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p> <p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere Liquorpunktionsraten aufgrund einer anderen Patientenklientel und anderer Routineabläufe erreichen. Dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>Liquorpunktionsraten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MCI oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1%. (Bohliken and Kostev 2019)</p> <p>Grundsätzlich erscheint uns auch Variante 2 operational durchführbar. Im Vergleich zu Variante 1 (Nachweis der Überlegenheit gegenüber Standard) würde bei identischem primärem Endpunkt der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Lumbalpunktion (Variante 2) eine höhere Fallzahl erfordern. Darüber hinaus</p>		

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		erbringen Nicht-Unterlegenheitsstudien im Vergleich zu Überlegenheitsstudien Evidenz von etwas geringerer Ergebnissicherheit. Primär spricht für uns jedoch die mangelnde Relevanz für die Versorgung gegen Variante 2.		
Konsortium¹	Variante 3 Nicht favorisiert. Wissenschaftlich ist auch die Fragestellung von Variante 3 interessant. Gegenüber der Variante 2 hat Variante 3 aber eine noch geringere Versorgungsrelevanz, da hier eine Änderung der Diagnose als primärer Endpunkt angegeben wird.	Anders als die patientenrelevanten Endpunkte stellt die Änderung der Diagnose nur einen Teilaspekt einer patientenrelevanten Managementänderung dar. Wenn sich zwar die Diagnose ändert, dadurch aber das Patientenmanagement nicht beeinflusst würde, wäre die Versorgungsrelevanz des Effektes gering. Falls als Fragestellung nicht die Änderung der Diagnose oder das Erreichen einer gesicherten Diagnose, sondern (laut §5 und § 6) der jeweilige positive prädiktive Wert im Sinne einer Diagnosestudie betrachtet werden soll, so bleibt im Beschlussentwurf derzeit unklar, mit Bezug auf welches Referenzverfahren (Goldstandard) für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz Amyloid-PET und Lumbalpunktion miteinander zu vergleichen wären. Auch in diesem Fall sehen wir jedoch eine noch geringere Relevanz für die Versorgung als bei Variante 2.	s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1	Streichung von Variante 3
DGPPN	Variante1 wird nicht unterstützt	Eine Überlegenheitsanalyse in Bezug auf Kognition als zentralen Endpunkt ist nicht zielführend, da es sich um ein diagnostisches und nicht um ein therapeutisches Verfahren handelt. Der potentielle Effekt auf das Management von Patienten ist weiter gefasst als Kognition. Es geht z.B. um versorgungsbezogene Maßnahmen, Funktionalität, die Vermeidung von	Als primärer Endpunkt ist nicht die Kognition vorgesehen. Es soll die demenzbezogene Morbidität möglichst umfassend und patientenrelevant betrachtet werden, deshalb wurde auch der Einfluss der Diagnostik auf die Alltagskompetenz als primärer Endpunkt gewählt. Die aufgeführten Punkte sind zum Teil als sekundäre Endpunkte vorgesehen. Der	Keine Änderung.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		Nebenwirkungen, Effekte auf psychische Lebensqualität, Ressourcenverbrauch etc.	Ressourcenverbrauch wäre Gegenstand einer Betrachtung der Wirtschaftlichkeit und ist daher in einer Studie zur Nutzenbewertung von nachrangiger Bedeutung.	
DGPPN	Variante 2 wird unterstützt	Die Effekte auf die Versorgung und patientenrelevante Endpunkte, auch i.S. von Versorgungsmaßnahmen, sind bedeutsam und rechtfertigen im Fall nachweisbarer Effekte die aufwändigere Diagnostik. Die Anwendung von PET in der Versorgung bei Patienten, die nicht für eine Liquordiagnostik in Frage kommen, ist höchst relevant. S. zusätzlich Kommentar oben.	Die Stellungnahme bezieht sich eher auf Variante 1., s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1	Streichung von Variante 2
DGPPN	Variante 3 wird nicht unterstützt	Ein direkter Vergleich von Liquor- und PET-Diagnostik ist nicht sinnvoll, da die Verfahren sehr unterschiedlich verfügbar sind und unterschiedliche Preise haben. In der Versorgungspraxis wird sich der Zugang und die Anwendbarkeit von PET-Diagnostik und zur Liquordiagnostik deutlich unterscheiden.	s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1	Streichung von Variante 3
DG Neurologie	Variante 1 stellt eine für die Versorgungsrealität sehr relevante Studie dar.		Kenntnisnahme	Keine Änderung.
DG Neurologie	Variante 2 stellt eine wissenschaftlich hoch spannende Studie dar, für die Versorgungsrealität würden die Ergebnisse allerdings keine relevanten Änderungen bedingen, zumal die Nicht-Unterlegenheit der einen oder anderen Untersuchungsmethode aktuell schon kaum in Zweifel gezogen wird. Sollte das Ziel einer Nicht-Unterlegenheit der Amyloid-PET bewiesen werden, würde auf dem		s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1	Streichung von Variante 2

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots weiterhin die Liquordiagnostik bevorzugt werden müssen.			
DG Neurologie	Variante 3 stellt eine wissenschaftlich hoch spannende Studie dar, für die Versorgungsrealität würden die Ergebnisse allerdings keine relevanten Änderungen bedingen, zumal die Nicht-Unterlegenheit der einen oder anderen Untersuchungsmethode aktuell schon kaum in Zweifel gezogen wird. Sollte das Ziel einer Nicht-Unterlegenheit der Amyloid-PET bewiesen werden, würde auf dem Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots weiterhin die Liquordiagnostik bevorzugt werden müssen.	-	s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1	Streichung von Variante 3
Hirnliga	Variante 1: Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob durch die zusätzlich zu einer nichtinvasiven <u>fachärztlichen neurologischen</u> Differentialdiagnostik durchgeführte Amyloid-PET bei Patientinnen und Patienten mit einer Demenz, deren Ätiologie nach Durchführung der nichtinvasiven Differentialdiagnostik nicht geklärt werden konnte, im Vergleich zu einer konventionell durchgeführten	Die Differentialdiagnostik wird nicht ausschließlich durch Neurologen erbracht, deswegen sollte auf die fachärztliche Spezifikation verzichtet werden. Alternativ müssen alle Facharzttrichtungen benannt werden, die die Differentialdiagnostik durchführen. Da die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass der Bezug zur demenzbezogenen Morbidität nicht zweifelsfrei hergestellt werden kann, sollte auf den Zusatz „in Bezug auf die demenzbezogene Morbidität“ verzichtet werden oder alternativ bereits die Wahrscheinlichkeit, dass der Bezug zur demenzbezogenen Morbidität besteht, anerkannt werden.	Die fachärztliche Differenzialdiagnostik wird neben Neurologen auch von Fachärztinnen und Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Gerontopsychiatrie durchgeführt. Eine Beschränkung nur auf Neurologinnen und Neurologen würde deshalb die psychiatrische Kompetenz ausgrenzen, so dass dem Anliegen des Stellungnehmenden durch eine entsprechende Präzisierung gefolgt wird.	Änderung der Formulierungen entsprechend des Vorschlags.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	<p>nichtinvasiven Differentialdiagnostik einen patientenrelevanten Nutzen in Bezug auf die demenzbezogene Morbidität zeigt.</p>			
<p>Hirnliga</p>	<p>Variante 2: Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob sich bei Patientinnen und Patienten mit einer nicht näher bezeichneten Demenz oder mit einer Alzheimer-Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (Population) durch die zusätzlich zu einer Basisdiagnostik durchgeführte Amyloid-PET (Intervention) im Vergleich zu einer zusätzlich zur Basisdiagnostik durchgeführten Liquordiagnostik mit Bestimmung von A-beta 1-40, A-beta 1-42, total-Tau, phosho-Tau und NFL Neurodegenerationsmarkern (Vergleichsintervention) patientenrelevante Endpunkte so beeinflusst werden können, dass der Schluss auf einen therapeutischen patientenrelevanten Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>Die zu bestimmenden Neurodegenerationsmarker im Liquor müssen festgelegt werden. Vorschlag: Es sollten A-beta 1-40, A-beta 1-42, total-Tau, phosho-Tau und NFL bestimmt werden.</p> <p>Es sollte wie in Variante 1 patientenrelevanter Nutzen, an Stelle von therapeutischem Nutzen geprüft werden</p>	<p>s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1</p>	
<p>Hirnliga</p>	<p>Variante 3: Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob sich bei Patientinnen und Patienten mit einer nicht näher bezeichneten Demenz oder mit</p>	<p>Die Variante 3 sollte in Gänze gestrichen werden, weil sie keinen Vorteil gegenüber der Variante 2 hat und zusätzlich eine Operationalisierung von „nicht wesentlich schlechter“ unmöglich erscheint.</p>	<p>s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1</p>	<p>Streichung von Variante 3</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	<p>einer Alzheimer-Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (Population) die Diagnose einer Alzheimer-Demenz durch die zusätzlich zu einer Basisdiagnostik durchgeführte Amyloid-PET (Intervention) nicht wesentlich schlechter als durch eine zusätzlich zur Basisdiagnostik durchgeführte Liquordiagnostik (Vergleichsintervention) mit Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern sichern lässt (Outcome).</p>	<p>Bei Fortbestand der Variante muss geklärt sein, was als wesentlich schlechter zu bezeichnen ist und darüber hinaus die Spezifikation der Neurodegenerationsparameter wie unter Variante 2 beschrieben erfolgen.</p>		
<p>§ 3 Population</p>				
<p>Konsortium¹</p>	<p>Variante 1: Favorisiert. Die in Variante 1 ausgewählte Population von Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz bei unklarer Demenzursache stellt einen wesentlichen Anteil der in der Studie zu rekrutierenden versorgungsrelevanten Population dar. Zugleich sollten aber auch Menschen mit einer Alzheimer Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit, operationalisiert als Einschätzung der Diagnostischen Sicherheit als < 85% (Grundman, Pontecorvo et al. 2013, Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) durch den behandelnden Arzt entsprechend der</p>	<p>Amyloid-PET kann zu Änderung von beidem führen, der Diagnose und der Diagnosesicherheit. Beides wiederum hat synergistische Effekte auf das Patientenmanagement.</p> <p>Auch für Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (< 85%) (Grundman, Pontecorvo et al. 2013, Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) sind durch die Amyloid-PET eine Änderung der Diagnose und des Patientenmanagements zu erwarten, die potentiell Auswirkungen auf patientenrelevante morbiditätsbezogene Endpunkte haben können. Ganz aktuell unterstreicht eine Arbeit (Nelson, Dickson et al. 2019) zur Prävalenz von etwa 10 % der Fälle mit einem klinischen Alzheimer Phänotyp, bei denen eine primäre Nicht-Alzheimer Pathologie, eine TDP43 assoziierte limbische Enzephalopathie</p>	<p>Es ist davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf Alzheimer Demenz in der Population der Patientinnen und Patienten mit „einer Demenz, deren Ätiologie [...] nicht geklärt werden konnte, bei denen jedoch im Hinblick auf die Therapie das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz geklärt werden sollte“ enthalten sind. Eine Erläuterung der Diagnosesicherheit wie bei Pontecorvo et al. 2017 wird in den Tragenden Gründen ergänzt.</p>	<p>Der BE wurde angepasst.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	internationalen Literatur, eingeschlossen werden.	vorliegt, die hohe Relevanz der Amyloid-PET Untersuchung für die Differenzialdiagnose auch bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Alzheimer Krankheit ohne ausreichende diagnostische Sicherheit.		
Konsortium¹	<p>Variante 1: Änderungsvorschlag Absatz 1: „... aber eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann <u>oder abgelehnt wird.</u>“</p>	<p>Eine Lumbalpunktion findet in der Regelversorgung nur begrenzt statt (s.a. Begründung „Fragestellung“ Variante 2) und eine Vielzahl der Patienten lehnt sie ab.</p>	<p>Die Begrenzung der Studienpopulation auf solche Patientinnen und Patienten, bei denen eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann, wird gänzlich aufgehoben. Somit sind nunmehr auch Patientinnen und Patienten, die eine Lumbalpunktion ablehnen oder aus anderen Gründen keine Liquordiagnostik erhalten haben, grundsätzlich geeignete Studienkandidaten.</p> <p>Das relevante Einschlusskriterium ist weiterhin die Unsicherheit bezüglich der Ätiologie der Demenz nach differenzialdiagnostischer Abklärung. Diese Differenzialdiagnostik kann – entsprechend der S3-Leitlinie Demenzen – je nach Anamnese, körperlichem Befund oder weiterer Untersuchungen auch die Liquordiagnostik umfassen. Ist nach der Liquordiagnostik die Demenzätiologie weiterhin unklar und besteht aus ärztlicher Sicht noch das Erfordernis zur Abklärung des Vorliegens einer Alzheimer-Demenz, können auch solche Patientinnen und Patienten grundsätzlich in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>In Gesamtbetrachtung der eingegangenen Stellungnahmen wird auf diese Weise die Versorgungsrealität am treffendsten abgebildet. Zudem entspricht dieses Vorgehen der potenzialbegründenden Studie, welche ebenfalls keine Einschränkung der Studienteilnehmenden bezüglich der Liquordiagnostik vorgenommen hat.</p>	<p>Streichung des Zusatzes: „,aber eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann.“</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
Konsortium ¹	<p>Variante 1: Änderungsvorschlag Absatz 2:</p> <p>Diagnostische Untersuchungen sollten nach „S3 Leitlinien“ erfolgen und nicht (wie in „TrGr“ Entwurf formuliert) auch darüber hinausgehen können.</p>	<p>Ein Behandlungsalgorithmus, der über die S3-Leitlinien hinausgehen kann wie in Variante 1 der „Tragenden Gründen“ formuliert, wird abgelehnt, da dies ggf. zu zentrum-spezifischen Effekten und zu Verzerrungen von Ergebnisse führen kann. Gemäß S3-Leitlinie ist damit auch die adäquate Schnittbildgebung enthalten, idealerweise ein MRT mit für eine Voxel-basierte Analyse geeigneten 3D-Datensätzen (i.d.R. sollten MPRAGE-Datensätze mit isotropen 1 mm³ Voxeln akquiriert werden).³</p> <p>Die in den „Tragenden Gründen“ §3 Absatz 2 genannte Formulierung in Variante 2 & 3 wird daher favorisiert.</p>	<p>Der Vermutung, dass es aufgrund des Behandlungsalgorithmus‘ zu zentrumspezifischen Verzerrungen kommen kann, wird nicht gefolgt, da die Diagnostik im Studienprotokoll von der uwl leitliniengemäß festgelegt wird.</p> <p>Eine Spezifizierung der Bildgebung wird als nicht notwendig erachtet, da dies wie für alle Untersuchungen durch die uwl festzulegen ist.</p>	Keine Änderung.
Konsortium ¹	<p>Variante 2: Nicht favorisiert. Bezogen auf Variante 2 erscheint uns die klinische Charakterisierung der Patientenstichprobe, analog wie für Variante 1 dargestellt, nachvollziehbar. Grundsätzlich erscheint uns aber die Spezifizierung der indikatorischen Liquordiagnostik nicht ausreichend abgrenzend.</p>	<p>Aus Gründen der Versorgungsrelevanz halten wir den Einschluss von Patienten, bei denen grundsätzlich eine Liquorpunktion durchgeführt werden kann und auch durchgeführt würde, das heißt inklusive vom Patienten die einer Liquorpunktion zustimmen, für weniger versorgungsrelevant, da in der realen Versorgung eine Liquorpunktion in nur unter 10 % der Fällen durchgeführt wird, so dass die Aussagen der Studie zur Nichtunterlegenheit gegenüber einer Liquorpunktion für die reale Versorgungssituation weniger aussagekräftig sind, als die Aussagen der Variante 1. Die analoge Argumentation gilt in Variante 3 bezogen auf den Einschluss der Zielpopulation.</p> <p>Die durchschnittliche Quote von Liquorpunktionen in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky, Flessa et al. 2017), selbst in</p>	s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1	Streichung von Variante 2

³ Hinweis: Zusätzlicher Text der DRG und DGNR; ansonsten identisch mit SN von GE Healthcare GmbH

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>expliziten Diagnosestudien des DZNE werden Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht. (Jessen, Spottke et al. 2018).</p> <p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquorpunktionen (OPS 1-204.2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p> <p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere Liquorpunktionsraten erreichen aufgrund einer anderen Patientenlientel und anderer Routineabläufe. Dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>Liquorpunktionsraten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MCI oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1%. (Bohlken and Kostev 2019).</p>		
Konsortium¹	Variante 3: Nicht favorisiert.	Siehe § 2.	s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1	Streichung von Variante 3
DGPPN	Variante 1: wird unterstützt	Die klinisch relevante Frage ist, ob die Amyloid-Diagnostik einen Effekt auf das Management von Demenzpatienten hat und auf relevante Endpunkte in der klinischen Praxis. Ist ein Amyloid-PET bei	Gemäß der S3-Leitlinie Demenzen ist die Liquordiagnostik nicht bei allen Patientinnen und Patienten indiziert. Darüber hinaus können nicht eindeutig interpretierbare	Streichung des Zusatzes: „,aber eine Liquordiagnost

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		Patienten sinnvoll, die keine Liquordiagnostik bekommen können oder ablehnen. Dies ist die relevante Frage der Studie.	Befundkonstellationen auftreten. Daher wird die Beschränkung der Studienpopulation hinsichtlich der Liquordiagnostik aufgehoben. Weitere Begründung: s. Auswertung der Stellungnahme des Konsortiums zur Patientenpopulation.	ik nicht durchgeführt werden kann.“
DGPPN	Variante 2: wird nicht unterstützt	Ziel sollte Sicht der Vergleich von PET und Liquor sein, da PET insbesondere für die Patienten in der Versorgungspraxis relevant ist, die keine Liquordiagnostik erhalten können oder diese ablehnen.	s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1	Streichung von Variante 2
DGPPN	Variante 3: wird nicht unterstützt	Ein direkter Vergleich von Amyloid-PET und Liquor i.S. einer randomisierten Zuteilung ist aus Versorgungsperspektive nicht sinnvoll, da die Zugänge und die Verfügbarkeit sehr unterschiedlich sind. Die Untersuchung eines „added benefit“ von PET bei Patienten, die eine Liquordiagnostik bekommen, ist aus Versorgungssicht eine wenig relevante Fragestellung, da sie nur sehr wenige Patienten mit unklarer Liquorbefundlage und potentielltem Zugang zum PET betreffen würde. Sie geht an der Frage der Rolle von Amyloid-PET in der Diagnostik von Demenzen, insbesondere bei den Patienten, die keine Liquordiagnostik erhalten können oder ablehnen, vorbei.	Die Stellungnahme zu Variante 3 ist nicht nachvollziehbar. Vgl. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1	Streichung von Variante 3
DG Neurologie	Variante 1: Anstelle von „eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann“ besser „eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt wurde.“	Die Population wird u.a. dadurch beschrieben, dass „eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann.“ Auch wenn es einige Kontraindikationen und Gründe gibt, dass eine Liquorpunktion nicht durchgeführt werden kann, so wird es in dieser Formulierung zu Rekrutierungsproblemen kommen, da bei strenger Auslegung dieser Formulierung ein Einschlusskriterium sein müsste, dass eine	Nach Auswertung der Stellungnahmen wird die Beschränkung der Studienpopulation hinsichtlich der Liquordiagnostik vollständig aufgehoben, so dass die damit einhergehenden befürchteten Rekrutierungsprobleme nicht mehr bestehen. Weitere Begründung: s. Auswertung der Stellungnahme des Konsortiums zur Patientenpopulation.	Streichung des Zusatzes: „,aber eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann.“

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>Liquorpunktion kontraindiziert ist. Bevorzugen wäre aus unserer Sicht die Formulierung „eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt wurde.“ Dies würde die Versorgungsrealität besser abbilden, da sehr häufig die Liquordiagnostik zwar durchgeführt werden könnte, es in letzter Instanz aus den verschiedensten Gründen aber dann doch nicht erfolgt.</p>		
<p>Hirnliga</p>	<p>Variante 1: In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten, bei denen eine leichte kognitive Störung oder eine leichte bis mittelschwere Demenz diagnostiziert wurde, deren Ätiologie im Rahmen der nichtinvasiven fachärztlich neurologischen, differenzialdiagnostischen Abklärung nicht geklärt werden konnte, bei denen jedoch im Hinblick auf die Therapie das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz Erkrankung geklärt werden sollte, aber eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann. Die fachärztliche Differenzialdiagnostik soll mindestens Eigen- und Fremdanamnese, körperliche Untersuchung, kognitive Screeningtestung (z.B. CERAD-Testbatterie), Blutuntersuchung sowie strukturelle cerebrale Bildgebung umfassen.</p>	<p>Die zu untersuchenden syndromalen Stadien der Alzheimererkrankung sind analog zur DSM-V Klassifikation „minor oder major neurocognitive deficit due to AD“. In den frühen Stadien der symptomatischen Phase der Alzheimererkrankung bringt die Biomarkerdiagnostik einen Nutzen. Mittelschwere Demenzen können mittels klinischer Diagnostik hinreichend sicher einer Ätiologie zugeordnet werden.</p> <p>Die kognitive Screeningtestung ist zu definieren und muss hinreichend sensitiv sein, um auch leichte kognitive Störungen zu erfassen. Die alleinige Verwendung z.B. eine MMSE ist nicht hinreichend. Empfohlen wird eine Testbatterie z.B. der CERAD.</p>	<p>Der G-BA lehnt sich bezüglich der Definition der leichten und mittelschweren Demenz an die S3-Leitlinie der DGPPN und DGN von 2016 an. Des Weiteren sind die verfügbaren Wirkstoffe für Morbus Alzheimer i.d.R. für leichte bis mittelschwere Demenzen zugelassen, daher wird hier jeweils von einem potenziellen therapeutischen Nutzen ausgegangen. Wenn die Ätiologie bei mittelschwerer Demenz i.d.R. hinreichend sicher diagnostiziert wird, ist ein Einschlussgrund nicht gegeben, Ausnahmen sollten jedoch nicht explizit ausgeschlossen werden. Den Anforderungen an die kognitive Screeningtestung kann gefolgt werden. Sie sind durch die uwl festzulegen (vgl. TrGr zu §3 Absatz 2).</p>	<p>Keine Änderung hinsichtlich Schweregrad</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
Hirnliga	<p>Variante 2 und 3: In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Störung oder leicht- bis mittelgradigem Demenzsyndrom, bei denen nach einer durchgeführten Basisdiagnostik eine - nicht näher bezeichnete kognitive Störung oder Demenz oder - eine Alzheimer-Demenz Erkrankung ohne hinreichende Diagnosesicherheit diagnostiziert wurde und bei denen zur weiteren ätiologischen Abklärung die Indikation für eine Liquordiagnostik mit Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern vorliegt. Dabei ist durch die unabhängige wissenschaftliche Institution einheitlich festzulegen, nach welchen Kriterien die Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu einem Schweregrad der Demenz erfolgt und wie die Begrifflichkeit „ohne hinreichende Diagnosesicherheit“ operationalisiert wird.</p>	<p>Die Begründung für die Änderungen ergibt sich aus den zuvor gegebenen Begründungen.</p>	<p>s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Hirnliga zu Variante 1</p>	<p>s.o.</p>
§ 4 Intervention und Vergleichsintervention				
Konsortium ¹	<p>Variante 1: Favorisiert. Bezogen auf Variante 1 ist (analog zu Variante 2) die Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung die</p>	<p>Ein obligater formalisierter Behandlungsalgorithmus, der inhaltlich die Leitlinie abbildet, würde die Adhärenz an die Leitlinie durch das Studiendesign steigern und somit unabhängig von der Intervention zu Effekten auf</p>	<p>In der finalen Version des Beschlussentwurfs ist geregelt, dass die Prüfintervention die Durchführung einer Amyloid-PET und das auf deren Befund aufbauende leitliniengerechte</p>	<p>§ 4 wurde unter Berücksichtigung der Stellungnahm</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	<p>Prüfintervention, die eine Diagnosesicherung/änderung, eine Änderung der Therapieentscheidung und des Patientenmanagement mit sich bringen kann. Die Intervention ist also die Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung. Die ausdrückliche Benennung der Amyloid-PET Untersuchung als Prüfintervention empfiehlt sich auch formal, da nicht zur Therapieentscheidung, sondern zur Amyloid-PET randomisiert wird.</p> <p>Der Vorschlag einer Befundung der Amyloid-PET durch ein zentrales Diagnosekomitee wie in Variante 1 dargestellt erscheint uns gut nachvollziehbar.</p> <p>Absatz 2 & 3: Die Vergleichsintervention ist die Durchführung der S3-Leitliniendiagnostik ohne Amyloid-PET Untersuchung und ohne Liquorpunktion in Variante 1.</p> <p>Modifizierend für Variante 1 gehen wir davon aus, dass die Intervention mittels Amyloid-PET im Vergleich zur Vergleichsintervention der reinen S3-Leitlinien Diagnostik (ohne LP)</p>	<p>patientenrelevante Outcomes führen. Solche Effekte wären aber zugleich nicht versorgungsrelevant, da die Umsetzung eines obligatorischen Behandlungsalgorithmus, der über die Vorgaben und Verpflichtungscharakter der Leitlinie hinausgeht in der Realität nicht umsetzbar erscheint. Wir empfehlen daher eine Amyloid-PET Untersuchung als Intervention mit den daran im Versorgungssystem anschließenden Maßnahmen des Managements und der Behandlung ohne Vorgabe eines Behandlungsalgorithmus über die S3-Leitlinie hinaus.</p>	<p>weitere diagnostische und therapeutische Management ist.</p> <p>Zudem wird vorgegeben, dass das diagnostische und therapeutische Patientenmanagement in der Interventions- und in der Vergleichsgruppe entsprechend der jeweils gültigen S3-Leitlinie „Demenzen“ durchgeführt werden soll und bereits im Studienkonzept durch die unabhängige wissenschaftliche Institution entsprechende Therapiealgorithmen festzulegen sind. Den Hinweisen des Stellungnehmers ist somit Rechnung getragen.</p>	<p>e umformuliert.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	<p>eine an den S3-Leitlinien orientierte individuelle Behandlung und Management des Patienten erfolgt. Eine darüberhinausgehende Festlegung eines diagnostischen Algorithmus, der nicht den Leitlinien entspricht, würde dem Versorgungsstandard widersprechen. Insofern ergibt sich aus Sicht der Koordinationsgruppe keine Sinnhaftigkeit der Festlegung eines zusätzlichen Behandlungsalgorithmus jenseits der existierenden Leitlinie.</p> <p>Änderungsvorschlag für Absatz 2&3: Einbau von „...gemäß S3-Leitlinie“</p>			
Konsortium¹	<p>Variante 2 und 3: Nicht favorisiert. Die Liquorpunktion als Vergleichsintervention in den Varianten 2 und 3 erscheint uns von wissenschaftlichem Wert, allerdings wie unter Paragraph 2 Fragestellung dargelegt von eher geringer Versorgungsrelevanz. Innerhalb der Logik der Varianten 2 und 3 ist eine einheitliche Diagnostik, Auswertung der Befunde und Liquordiagnostik notwendiger Bestandteil des Studiendesigns. Das in Variante 3</p>	<p>In der Mehrzahl der Fälle wird eine Liquorpunktion nicht durchgeführt, da in der realen Versorgung die Häufigkeit von Liquorpunktionen selbst in fachärztlichen Praxen deutlich unter 1 % liegt (Bohlken and Kostev 2019) und selbst in ausgewiesenen Forschungseinrichtungen, wie der klinischen Plattform des DZNE im Rahmen von Beobachtungsstudien bei prodromaler und klinischer Alzheimer Krankheit eine Liquorpunktionsquote von 50 % nicht überschritten wird. Sehr hohe Liquorpunktionsquoten von tertiären Referenzzentren, die schwerpunktmäßig Patienten explizit zur Liquorpunktion überwiesen erhalten, sind nicht repräsentativ für die aktuelle und zukünftige Versorgungssituation.</p>	<p>Vgl. Auswertung SN Konsortium zu §2 Variante 2.</p>	<p>Streichung von Varianten 2 und 3</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	ausgeführte Design einer Durchführung sowohl einer Liquorpunktion wie einer Amyloid-PET Untersuchung mit jeweiliger Verblindung und Bestimmung der dann festgestellten Diagnoseänderung ist von akademischen Wert, hat aber praktisch nur geringe Versorgungsrelevanz.			
DGPPN	Variante 1 wird unterstützt	Entsprechend dem Kommentar zur Population ist die Untersuchung des Amyloid-PET in der Diagnostik von den Patienten mit Demenz sinnvoll, die keine Liquordiagnostik erhalten können oder ablehnen. Daher sollte in dieser Population verglichen, welche Effekte die Anwendung von Amyloid-PET im Vergleich zu keiner Anwendung hat. Eine Vorabfestlegung der Therapieoptionen erscheint nicht unbedingt erforderlich, die Therapieentscheidung des Arztes nach der Diagnostik kann auch relevanter Endpunkt sein.	S. Auswertung der entsprechenden SN des Konsortiums zu § 3 Population, Die Änderung des diagnostischen und therapeutischen Managements ist als sekundärer Endpunkt vorgesehen.	Streichung des Zusatzes: „,aber eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann.“
DGPPN	Variante 2 wird nicht unterstützt	Der Vergleich von Amyloid-PET und Liquordiagnostik erscheint aus der Sicht der Versorgung nicht sinnvoll, da die Zugänge und die Verfügbarkeit beider Verfahren sehr unterschiedlich sind.	s. Auswertung SN Konsortium zu §2 Fragestellung Variante 1	Streichung von Variante 2
DGPPN	Variante 3 wird nicht unterstützt	Die zusätzliche Durchführung von Amyloid-PET zur Liquordiagnostik ist nicht sinnvoll, da sie die Versorgungsrealität nicht abbildet.	s. Auswertung SN Konsortium zu §2 Fragestellung Variante 1	Streichung von Variante 3
DG Neurologie	Varianten 1, 2 und 3 Siehe Stellungnahme zu §2		s. Auswertung zu §2 Fragestellung, SN Konsortium zu Variante 1	Streichung von Variante 2 und 3

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
Hirnliga	<p>Variante 1: Die Prüfindervention ist die auf der zusätzlich zur nichtinvasiven fachärztlich neurologischen Abklärung durchgeführten Amyloid-PET basierende Therapieentscheidung. Die Befundung der Amyloid-PET erfolgt zentral durch ein Diagnosekomitee, das aus mindestens zwei Fachärztinnen oder Fachärzten für Nuklearmedizin besteht, die eine vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigte Auswerterschulung erfolgreich absolviert haben.</p> <p>Die Vergleichsintervention ist die auf der nichtinvasiven fachärztlich neurologischen Diagnostik basierende Therapieentscheidung.</p>	Begründung siehe oben	Dem Punkt der Unvollständigkeit der Facharztgruppen wird durch eine Ergänzung Rechnung getragen. (s. oben).	s.o.
§ 5 Endpunkte				
Konsortium ¹	<p>Varianten 1 und 2: Favorisiert. Der für Varianten 1 und 2 vorgeschlagene primäre Endpunkt der Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens ist von hoher Relevanz für die Patienten. Als alternativen Vorschlag schlägt die Koordinierungsgruppe als primären Endpunkt die stationäre</p>	<p>In der Abwägung sehen wir für beide Endpunkte Vor- und Nachteile.</p> <p>Bezüglich der Relevanz für den Patienten mag die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens als inhaltliches Konstrukt noch überzeugender sein als die stationäre Liegedauer im Krankenhaus. Es existieren hierfür zwar validierte krankheitsspezifische Skalen, Studien akzeptabler Qualität lassen für diese Skalen jedoch</p>	<p>Bei Personen mit dementiellen Erkrankungen steht der Verlust der Alltagsfähigkeiten im Vordergrund. Die Personen können sich nicht mehr ausreichend versorgen und sind im Verlauf der Erkrankung zunehmend auf Unterstützung durch Betreuungspersonen angewiesen.</p> <p>Die stationäre Liegedauer wird daher für die Fragestellung nicht als relevanter primärer Endpunkt betrachtet. Die „Gesamtdauer</p>	Keine Änderung.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	<p>Liegedauer im Krankenhaus vor, die wesentliche Aspekte von krankheits- und interventionsbedingten Komplikationen im Sinne von SAE kumuliert und eine hohe Teststärke aufweist.</p>	<p>Effektstärken von maximal 0.2 (Cohen's d) erwarten. Der Grund ist, dass die Patienten und ihre Angehörigen befragt werden müssen und dass die Antworten auch bei validierten Skalen keine optimale Reliabilität aufweisen – ggf. vorhandene Unterschiede werden nicht verlässlich erfasst. Deshalb findet aktuell in klinischen Studien die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stets nur als sekundärer Endpunkt Verwendung. Wenn in Variante 1 die Fallzahl mit $d=0.2$ auf diesen Endpunkt ausgelegt werden muss, wird sich selbst im Erfolgsfall die Frage nach der klinischen Relevanz eines ggf. nachgewiesenen Unterschiedes stellen. Legt man die Fallzahl auf größere Effekte aus, so ist die Teststärke zu gering, ein ggf. vorhandener Unterschied kann nicht nachgewiesen werden. Variante 2 (Nicht-Unterlegenheit) erfordert noch höhere Fallzahlen.</p> <p>Die stationäre Liegedauer im Krankenhaus dagegen stellt als Maß für die Morbidität ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der jedoch reliabel erfasst werden kann und nach unserer Einschätzung das größte Potential hat, als primärer Endpunkt zu belastbarer Evidenz zu führen.</p>	<p>ungeplanter stationärer Aufenthalte innerhalb eines Jahres“ wird als sekundärer Endpunkt betrachtet.</p>	
<p>Konsortium¹</p>	<p>Variante 1: Absatz 2: Die für Variante 1 aufgeführten sekundären Endpunkte sind gut nachvollziehbar. Abweichend würden wir aber die Gesamtdauer der stationären Aufenthalte innerhalb der Studiendauer als</p>		<p>s. Auswertung §5 Endpunkte, SN Konsortium zu Variante 1</p>	<p>Keine Änderung.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	<p>primären Endpunkt, den Nachweis der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens als sekundären Endpunkt vorschlagen.</p> <p>Zudem erscheint neben einer Änderung der medikamentösen Therapie auch die Inanspruchnahme von Unterstützungsleistungen der Pflegekassen von hoher Relevanz. Diese Argumentation gilt analog auch für Variante 2.</p>			
Konsortium¹	<p>Variante 3: Nicht favorisiert. Der in Variante 3 vorgeschlagene Endpunkt einer Nichtunterlegenheit der diagnostischen Sicherheit einer Amyloid-PET im Vergleich zur Liquoruntersuchung ist von wissenschaftlichem Interesse, aber wenig versorgungsrelevant. Von höherer Relevanz für die Patienten erscheint uns somit Variante 1. Darüber hinaus bleibt im Beschlussentwurf (§4 (1),(2) und §5 (1)) derzeit unklar, welches Referenzverfahren (Goldstandard) zur Bestimmung des positiven prädiktiven Wertes für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz für den Vergleich der beiden Interventionen herangezogen werden soll.</p>		Kenntnisnahme, s. Auswertung §5 Endpunkte, SN Konsortium zu Variante 1	Streichung von Variante 3
DGPPN	<p>Variante 1: wird in Teilen unterstützt</p>	Als wesentliche Endpunkte werden Alltagsfunktionalität, Kognition und Lebensqualität	Die genannten Endpunkte sind bereits weitgehend berücksichtigt. Ein Zusammenhang	Keine Änderung.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		<p>vorgeschlagen, zusätzliche Endpunkte sollten Medikamentennebenwirkungen, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, subjektives Krankheitserleben und Angehörigengesundheit sein.</p>	<p>zwischen der zusätzlichen Diagnostik und der Angehörigengesundheit besteht nur mittelbar. Darüber hinaus müsste diese als sekundärer Endpunkt operationalisiert werden. Sofern die uwl diesen sekundären Endpunkt als notwendig ansieht, steht es ihr frei, diesen mit aufzunehmen. Eine Ergänzung der sekundären Endpunkte wird daher nicht für notwendig erachtet.</p>	
DGPPN	<p>Variante 2: wird unterstützt</p>	<p>s. Kommentar oben</p>	<p>Kenntnisnahme. Die sekundären Endpunkte in Variante 2 entsprechen weitestgehend denen von Variante 1; s. Auswertung dort.</p>	<p>Streichung von Variante 2.</p>
DGPPN	<p>Variante 3: wird nicht unterstützt</p>	<p>Die Endpunkte von Variante 3 haben keine patientenbezogene Nutzensaussage.</p>	<p>Vgl. Würdigung SN Konsortium zu §2 Variante 3.</p>	<p>Streichung von Variante 3</p>
DG Neurologie	<p>Variante 1: Der primäre Endpunkt sollte dahingehend geändert werden, dass sowohl Nutzen einer indizierten Therapie als auch das Vermeiden einer nicht indizierten Therapie abbildet. Die sekundären Endpunkte „Gesamtdauer stationärer Aufenthalte innerhalb eines Jahres“ wäre dafür gut geeignet.</p>	<p>Im Dokument „Tragende Gründe“ unter Punkt 2.1 wird bezüglich Variante 1 die treffende Aussage gemacht, dass die Erprobungsstudie patientenrelevante Vorteile untersuchen soll. Ein solcher Vorteil wird u.a. dadurch definiert, dass bei fehlendem Amyloid-Nachweis, therapeutische Optionen unterlassen werden. Diese Unterlassung könnte als Vorteil für den Patienten bedeuteten, dass z.B. Nebenwirkungen ausbleiben. Dieser Vorteil würde sich in der aktuellen Version des primären Endpunktes kaum darstellen.</p> <p>Ferner ist davon auszugehen, dass auch Patienten mit nicht-gesicherter Alzheimer-Demenz Antidementiva einnehmen. Der Unterschied (Effektstärke) zwischen den Gruppen ist damit in deutlich geringerer Ausprägung zu erwarten, als dies für die entsprechenden Zulassungsstudien (Verum vs. Placebo) der Fall war.</p>	<p>s. Auswertung §5 Endpunkte, SN Konsortium zu Variante 1</p>	<p>Keine Änderung.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
Hirnliga	Variante 3: Es wird vorgeschlagen die Variante 3 ersatzlos zu streichen	Begründung siehe oben. Es wird angezweifelt, dass „nicht wesentlich schlechter“ operationalisiert werden kann.	Vgl. Würdigung SN Konsortium zu §2 Variante 3.	Streichung von Variante 3
§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum				
Konsortium ¹	Variante 1: Favorisiert. Der Durchführung von Variante 1 als Erprobungsstudie in einem randomisierten kontrollierten Studiendesign stimmen wir vollständig zu, ebenso dem für alle Varianten vorgeschlagenen multizentrischen Design. Der im Absatz 2 dargestellten Verblindung von Personen die Endpunkte erheben und auswerten, stimmen wir zu. Eine Sham-PET Untersuchung erachten wir als nicht erforderlich. Dem angegebenen Zeitraum von 24 Monaten stimmen wir zu. Aber auch der Zeitraum zwischen 18 und 24 Monate für Variante 2 ist für uns gut nachvollziehbar.		Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Dem Stellungnehmenden wird gefolgt, dass eine randomisierte kontrollierte Studie multizentrisch über 24 Monate durchgeführt werden soll. Ebenso wird dem SN gefolgt, dass die Verblindung nur von Personen die Endpunkte erheben und auswerten erfolgen soll. Auf Ausführungen zur Sham-PET in den Tragenden Gründen wird verzichtet.	Keine Änderung.
Konsortium ¹	Variante 3: Nicht favorisiert. Die Erprobung in Variante 3 zur diagnostischen Güte der Amyloid-PET ist in sich methodisch stimmig, allerdings von geringer Versorgungsrelevanz.		Kenntnisnahme	Streichung von Variante 3

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
DGPPN	Variante 1: wird unterstützt	Ein RCT wird unterstützt. eine Sham-PET Untersuchung spiegelt nicht die Versorgung mit oder ohne PET wider und wird als nicht erforderlich betrachtet. Ein Zeitraum von 24 Monaten wird als sinnvoll angesehen.	Kenntnisnahme, Auf Ausführungen zur Sham-PET in den Tragenden Gründen wird verzichtet.	Keine Änderung.
DGPPN	Variante 2: wird nicht unterstützt	Der Ansatz von Variante 2 (Amyloid-PET gegen Liquordiagnostik) wird als nicht sinnvoll angesehen.	Kenntnisnahme	Streichung von Variante 2
DGPPN	Variante 3: wird nicht unterstützt	Variante 3 wird als nicht sinnvoll erachtet.	Kenntnisnahme	Streichung von Variante 3
DG Neurologie	Variante 1: Beobachtungszeitraum ändern auf 18 bzw. 12 Monate.	Sollte der Endpunkt wie oben empfohlen geändert werden, wäre ein Beobachtungszeitraum von 18 Monaten ausreichend. Sollte der Endpunkt so beibehalten werden, wie bisher angegeben, wäre ein Beobachtungszeitraum von 12 Monaten zu bevorzugen, dies würde den RCTs zu den Acetylcholinesterase-Hemmern entsprechend.	Eine Änderung des Endpunkts ist nicht vorgesehen. Ein Beobachtungszeitraum von 24 Monaten wird bevorzugt. Eine Reduktion auf 12 Monate wird nicht befürwortet, da nicht allein kurzfristig eintretende Effekte (wie möglicherweise in Arzneimittelstudien zur Demenz) erwartet werden.	Keine Änderung
Hirnliga	Variante 3: Es wird vorgeschlagen die Variante 3 ersatzlos zu streichen	Begründung siehe oben.	Kenntnisnahme	Streichung von Variante 3
§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität				
Konsortium ¹	Variante 1: Favorisiert. Wir stimmen den Vorschlägen in Variante 1 zu.		Kenntnisnahme	Keine Änderung.
DGPPN	Variante 1: wird unterstützt	Die Berechnung erscheint angemessen, muss aber noch im Detail kalkuliert werden.	Kenntnisnahme	Keine Änderung.
DGPPN	Variante 2: wird nicht unterstützt		Kenntnisnahme	Streichung von Variante 2
DGPPN	Variante 3: wird nicht unterstützt		Kenntnisnahme	Streichung von Variante 3

B-7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 8. August 2019 eingeladen.

B-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 8. August 2019 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
GE Healthcare GmbH	Dr. T. Krüwel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	T. Forst	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Institute of Medical Biometry and Statistics	Prof. Dr. H. Binder	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE)	Prof. Dr. med. S. Teipel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Verein zur Förderung und Verbreitung der Positronen- Emissions- Tomographie e. V.	Prof. Dr. med. W. Mohnike	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Diagnostisch Therapeutisches Zentrum (DTZ)	Dr. K. Mohnike	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	Prof. Dr. med. B. J. Krause	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Life Molecular Imaging GmbH	Dr. L. Dinkelborg	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. N. Koglin	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Röntgengesellschaft e. V.	Prof. Dr. M. Schlamann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie	Prof. Dr. Horst Urbach	nein	ja	ja	ja	ja	ja

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)	Prof. Dr. med. F. Jessen	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e. V. (ZVEI)	F. Ruhнау	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	A. Bätzel	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

B-7.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Die mündlichen Stellungnahmen wurden anhand eines Wortprotokolls, das im Kapitel B-9.2 abgebildet ist,

In der Anhörung zur Abgabe mündlicher Stellungnahmen wurden erneut die wesentlichen Regelungen des Beschlussentwurfs der Erprobungs-Richtlinie der Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie von den Stellungnehmenden thematisiert. Insgesamt sprachen sich die Stellungnehmenden für ein Studienkonzept gemäß der Variante 1 des Beschlussentwurfs aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren aus. Der G-BA hat sich im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren für die Übernahme des Studienkonzepts nach Variante 1 entschieden, Anpassungen vorgenommen und die Varianten 2 und 3 verworfen.

Folgende Aspekte waren Schwerpunkt der mündlichen Anhörung:

- Einschlusskriterien der Studie, insbesondere die Frage, ob nur Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollten, bei denen eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann oder patientenseitig abgelehnt wird,
- Studienendpunkte, insbesondere die Wahl des primären Endpunkts unter Betrachtung der Operationalisierbarkeit der Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens und Krankenhausverweildauer,
- Definition der Intervention und Vergleichsintervention, insbesondere die Ausgestaltung von Therapiealgorithmen in Abhängigkeit vom Ergebnis der Amyloid-PET-Diagnostik.

In der Gesamtschau wurden in der mündlichen Anhörung keine gegenüber den schriftlichen Stellungnahmen neuen Aspekte thematisiert. Daher ist eine gesonderte Auswertung der mündlichen Stellungnahmen nicht erforderlich.

B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der schriftlichen und mündlichen vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten 3 Varianten eines Beschlussentwurfs zur Erprobungs-Richtlinie hat sich der G-BA für die Übernahme des Studienkonzepts nach Variante 1 entschieden, daran Anpassungen vorgenommen und die Varianten 2 und 3 verworfen.

B-9 Anhang: Stellungnahmen

B-9.1 Schriftliche Stellungnahmen

B-9.1.1 Schriftliche Stellungnahmen von Mitgliedern eines Konsortiums

Es wurden wortgleiche Stellungnahmen von folgenden Stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen abgegeben: GE Healthcare GmbH, Life Molecular Imaging, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Deutsche Röntgengesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie sowie Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie. Diese Organisationen/Institutionen sind Mitglieder eines Amyloid-PET Konsortiums.

B-9.1.1.1 Schriftliche Stellungnahme der GE Healthcare GmbH



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:
 Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

GE Healthcare GmbH, als Mitglied der Amyloid-PET Koordinationsgruppe
10.07.2019

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die Zielsetzung des Beschlussentwurfs ist für die Koordinationsgruppe gut nachvollziehbar.	Die Einbindung der wesentlichen Stakeholder in die Ausgestaltung und Durchführung der Studie erscheint notwendig für eine erfolgreiche Durchführung einer Erprobungsstudie.

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>Favorisiert. Die Fragestellung der Variante 1 erscheint uns grundsätzlich gut nachvollziehbar</p>	<p>Es geht um den Nachweis eines patienten-relevanten Nutzens der Amyloid-PET im Vergleich zu einer S3-Leitlinien Diagnostik ohne Amyloid-PET auf Demenz-relevante Morbiditätseindpunkte. Die Fragestellung erscheint uns versorgungsrelevant, da im aktuellen Versorgungssystem die Mehrzahl der Patienten die Diagnosen einer unklaren Demenz entsprechend ICD-10 F 03 bzw. einer Alzheimer Demenz ICD-10 F00.0 oder ICD-10 F00.1 erhalten, letztere allerdings in vielen Fällen mit einer diagnostischen Unsicherheit (diagnostischen Sicherheit < 85%). (Grundman, Pontecorvo et al. 2013), (Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) Auch erscheint die Untersuchung eines patienten-relevanten Morbiditätseindpunkts aus unserer Sicht versorgungsrelevant.</p> <p>Zum Begriff „Unklare Demenz“: Der Arzt stellt die Diagnose einer „unklaren Demenz“ entsprechend ICD10 F03. ICD10 F03 ist mit Abstand die häufigste Demenzdiagnose in der Versorgung in Deutschland. Nach Daten der GKV erhielten in rein hausärztlicher Behandlung bis zu zwei Drittel eine sonstige unspezifische Demenzdiagnose (66,9%). Bei rein fachärztlicher Behandlung lag dieser Anteil bei knapp 30% und bei ca. 17% bei gemeinsamer haus- und fachärztlicher Behandlung (Schulz et al., 2014). Neuere Daten zeigen 44% der Fälle mit unklarer Demenzdiagnose in den GKV-Daten von 2011 (Schulz et al., 2015).</p>
	<p>Änderungsvorschlag: Mit der nun vorgesehenen Erprobungsstudie soll untersucht werden, welchen Einfluss die Therapie, die auf Basis des Amyloid-PET-Befundes <u>und einer dadurch erhöhten diagnostischen Sicherheit</u> gewählt wurde, auf den Verlauf der Erkrankung hat.</p>	<p>Die nach Amyloid-PET gewählte Therapie basiert auf einer Imaging-Biomarker-gestützten und damit einer gesicherten Diagnose. Der Verweis auf „gesicherte Diagnose“ erscheint hier auch sinnvoll.</p>

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 2	<p>Nicht favorisiert. Demgegenüber erscheint uns in Variante 2 der Nachweis einer Nichtunterlegenheit des Amyloid-PET gegenüber einer Liquorpunktion zwar auch von wissenschaftlicher Relevanz. Zugleich erscheint uns aber der Nachweis einer Nichtunterlegenheit einer Amyloid-PET im Vergleich zur Liquorpunktion von gegenüber Variante 1 deutlich geringerer Versorgungsrelevanz.</p>	<p>Eine Liquorpunktion wird in der Mehrzahl der Fälle von Demenzerkrankten in der realen Versorgung nicht durchgeführt, so dass diese Fragestellung bezogen auf das Versorgungssystem für nur unter 10 % der Betroffenen relevant sein wird.</p> <p>Die durchschnittliche Quote von Liquorpunktionen in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky, Flessa et al. 2017), selbst in expliziten Diagnosestudien des DZNE werden Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht. (Jessen, Spotke et al. 2018).</p> <p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquorpunktionen (OPS 1-204.2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p> <p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere Liquorpunktionsraten aufgrund einer anderen Patientenklintel und anderer Routineabläufe erreichen. Dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>Liquorpunktionsraten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MCI oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1%. (Bohlken and Kostev 2019)</p> <p>Grundsätzlich erscheint uns auch Variante 2 operational durchführbar. Im Vergleich zu Variante 1 (Nachweis der Überlegenheit gegenüber Standard) würde bei identischem primärem Endpunkt der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Lumbalpunktion (Variante 2) eine höhere Fallzahl erfordern. Darüber hinaus erbringen Nicht-Unterlegenheitsstudien im Vergleich zu Überlegenheitsstudien Evidenz von etwas geringerer Ergebnissicherheit. Primär spricht für uns jedoch die mangelnde Relevanz für die Versorgung gegen Variante 2.</p>

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 3	Nicht favorisiert. Wissenschaftlich ist auch die Fragestellung von Variante 3 interessant. Gegenüber der Variante 2 hat Variante 3 aber eine noch geringere Versorgungsrelevanz, da hier eine Änderung der Diagnose als primärer Endpunkt angegeben wird.	<p>Anders als die patientenrelevanten Endpunkte stellt die Änderung der Diagnose nur einen Teilaspekt einer patientenrelevanten Managementänderung dar. Wenn sich zwar die Diagnose ändert, dadurch aber das Patientenmanagement nicht beeinflusst würde, wäre die Versorgungsrelevanz des Effektes gering.</p> <p>Falls als Fragestellung nicht die Änderung der Diagnose oder das Erreichen einer gesicherten Diagnose, sondern (laut §5 und § 6) der jeweilige positive prädiktive Wert im Sinne einer Diagnostikstudie betrachtet werden soll, so bleibt im Beschlussentwurf derzeit unklar, mit Bezug auf welches Referenzverfahren (Goldstandard) für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz Amyloid-PET und Lumbalpunktion miteinander zu vergleichen wären. Auch in diesem Fall sehen wir jedoch eine noch geringere Relevanz für die Versorgung als bei Variante 2.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Die in Variante 1 ausgewählte Population von Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz bei unklarer Demenzursache stellt einen wesentlichen Anteil der in der Studie zu rekrutierenden versorgungsrelevanten Population dar. Zugleich sollten aber auch Menschen mit einer Alzheimer Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit, operationalisiert als Einschätzung der Diagnostischen Sicherheit als < 85% (Grundman, Pontecorvo et al. 2013, Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) durch den behandelnden Arzt entsprechend der internationalen Literatur, eingeschlossen werden.	<p>Amyloid-PET kann zu Änderung von beidem führen, der Diagnose und der Diagnosesicherheit. Beides wiederum hat synergistische Effekte auf das Patientenmanagement.</p> <p>Auch für Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (< 85%) (Grundman, Pontecorvo et al. 2013, Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) sind durch die Amyloid-PET eine Änderung der Diagnose und des Patientenmanagements zu erwarten, die potentiell Auswirkungen auf patientenrelevante morbiditätsbezogene Endpunkte haben können. Ganz aktuell unterstreicht eine Arbeit (Nelson, Dickson et al. 2019) zur Prävalenz von etwa 10 % der Fälle mit einem klinischen Alzheimer Phänotyp, bei denen eine primäre Nicht-Alzheimer Pathologie, eine TDP43 assoziierte limbische Enzephalopathie vorliegt, die hohe Relevanz der Amyloid-PET Untersuchung für die Differenzialdiagnose auch bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Alzheimer Krankheit ohne ausreichende diagnostische Sicherheit.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Änderungsvorschlag Absatz 1:</p> <p>... aber eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann <u>oder abgelehnt wird</u>.</p>	<p>Eine Lumbalpunktion findet in der Regelversorgung nur begrenzt statt (s.a. Begründung „Fragestellung“ Variante 2) und eine Vielzahl der Patienten lehnt sie ab.</p>
	<p>Änderungsvorschlag Absatz 2:</p> <p>Diagnostische Untersuchungen sollten nach „S3 Leitlinien“ erfolgen und nicht (wie in „TrGr“ Entwurf formuliert) auch darüber hinausgehen können.</p>	<p>Ein Behandlungsalgorithmus, der über die S3-Leitlinien hinausgehen kann wie in Variante 1 der „Tragenden Gründen“ formuliert, wird abgelehnt, da dies ggf. zu zentrum-spezifischen Effekten und zu Verzerrungen von Ergebnisse führen kann. Gemäß S3-Leitlinie ist damit auch die adäquate Schnittbildgebung enthalten.</p> <p>Die in den „Tragenden Gründen“ §3 Absatz 2 genannte Formulierung in Variante 2 & 3 wird daher favorisiert.</p>
Variante 2	<p>Nicht favorisiert. Bezogen auf Variante 2 erscheint uns die klinische Charakterisierung der Patientenstichprobe, analog wie für Variante 1 dargestellt, nachvollziehbar. Grundsätzlich erscheint uns aber die Spezifizierung der indikatorischen Liquordiagnostik nicht ausreichend abgrenzend.</p>	<p>Aus Gründen der Versorgungsrelevanz halten wir den Einschluss von Patienten, bei denen grundsätzlich eine Liquorpunktion durchgeführt werden kann und auch durchgeführt würde, das heißt inklusive vom Patienten die einer Liquorpunktion zustimmen, für weniger versorgungsrelevant, da in der realen Versorgung eine Liquorpunktion in nur unter 10 % der Fällen durchgeführt wird, so dass die Aussagen der Studie zur Nichtunterlegenheit gegenüber einer Liquorpunktion für die reale Versorgungssituation weniger aussagekräftig sind, als die Aussagen der Variante 1. Die analoge Argumentation gilt in Variante 3 bezogen auf den Einschluss der Zielpopulation.</p> <p>Die durchschnittliche Quote von Liquorpunktionen in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky, Flessa et al. 2017), selbst in expliziten Diagnostikstudien des DZNE werden Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht. (Jessen, Spotke et al. 2018)</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquorpunktionen (OPS 1-204.2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p> <p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere Liquorpunktionsraten erreichen aufgrund einer anderen Patientenlientel und anderer Routineabläufe. Dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>Liquorpunktionsraten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MCI oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1%. (Bohlken and Kostev 2019)</p>
Variante 3	Nicht favorisiert.	Siehe §2.

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>Favorisiert. Bezogen auf Variante 1 ist (analog zu Variante 2) die Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung die Prüfindervention, die eine Diagnosesicherung/änderung, eine Änderung der Therapieentscheidung und des Patientenmanagement mit sich bringen kann. Die Intervention ist also die Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung. Die ausdrückliche Benennung der Amyloid-PET Untersuchung als Prüfindervention empfiehlt sich auch formal, da nicht zur Therapieentscheidung, sondern zur Amyloid-PET randomisiert wird.</p> <p>Der Vorschlag einer Befundung der Amyloid-PET durch ein zentrales Diagnosekomitee wie in Variante 1 dargestellt erscheint uns gut nachvollziehbar.</p> <p>Absatz 2 & 3: Die Vergleichsintervention ist die Durchführung der S3-Leitliniendiagnostik ohne Amyloid-PET Untersuchung und ohne Liquorpunktion in Variante 1.</p> <p>Modifizierend für Variante 1 gehen wir davon aus, dass die Intervention mittels Amyloid-PET im Vergleich zur Vergleichsintervention der reinen S3-Leitlinien Diagnostik (ohne LP) eine an den S3-Leitlinien orientierte individuelle Behandlung und Management des Patienten</p>	<p>Ein obligater formalisierter Behandlungsalgorithmus, der inhaltlich die Leitlinie abbildet, würde die Adhärenz an die Leitlinie durch das Studiendesign steigern und somit unabhängig von der Intervention zu Effekten auf patientenrelevante Outcomes führen. Solche Effekte wären aber zugleich nicht versorgungsrelevant, da die Umsetzung eines obligatorischen Behandlungsalgorithmus, der über die Vorgaben und Verpflichtungscharakter der Leitlinie hinausgeht in der Realität nicht umsetzbar erscheint. Wir empfehlen daher eine Amyloid-PET Untersuchung als Intervention mit den daran im Versorgungssystem anschließenden Maßnahmen des Managements und der Behandlung ohne Vorgabe eines Behandlungsalgorithmus über die S3-Leitlinie hinaus.</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>erfolgt. Eine darüberhinausgehende Festlegung eines diagnostischen Algorithmus, der nicht den Leitlinien entspricht, würde dem Versorgungsstandard widersprechen. Insofern ergibt sich aus Sicht der Koordinationsgruppe keine Sinnhaftigkeit der Festlegung eines zusätzlichen Behandlungsalgorithmus jenseits der existierenden Leitlinie.</p> <p>Änderungsvorschlag für Absatz 2&3: Einbau von „... gemäß S3-Leitlinie“</p>	
Variante 2-3	<p>Nicht favorisiert. Die Liquorpunktion als Vergleichsintervention in den Varianten 2 und 3 erscheint uns von wissenschaftlichem Wert, allerdings wie unter Paragraph 2 Fragestellung dargelegt von eher geringer Versorgungsrelevanz. Innerhalb der Logik der Varianten 2 und 3 ist eine einheitliche Diagnostik, Auswertung der Befunde und Liquordiagnostik notwendiger Bestandteil des Studiendesigns. Das in Variante 3 ausgeführte Design einer Durchführung sowohl einer Liquorpunktion wie einer Amyloid-PET Untersuchung mit jeweiliger Verblindung und Bestimmung der dann festgestellten Diagnoseänderung ist von akademischen Wert, hat aber praktisch nur geringe Versorgungsrelevanz</p>	<p>In der Mehrzahl der Fälle wird eine Liquorpunktion nicht durchgeführt, da in der realen Versorgung die Häufigkeit von Liquorpunktionen selbst in fachärztlichen Praxen deutlich unter 1 % liegt (Bohken and Kostev 2019) und selbst in ausgewiesenen Forschungseinrichtungen, wie der klinischen Plattform des DZNE im Rahmen von Beobachtungsstudien bei prodromaler und klinischer Alzheimer Krankheit eine Liquorpunktionsquote von 50 % nicht überschritten wird. Sehr hohe Liquorpunktionsquoten von tertiären Referenzzentren, die schwerpunktmäßig Patienten explizit zur Liquorpunktion überwiesen erhalten, sind nicht repräsentativ für die aktuelle und zukünftige Versorgungssituation.</p>

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1 und 2	Favorisiert. Der für Varianten 1 und 2 vorgeschlagene primäre Endpunkt der Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens ist von hoher Relevanz für die Patienten. Als alternativen Vorschlag schlägt die Koordinierungsgruppe als primären Endpunkt die stationäre Liegedauer im Krankenhaus vor, die wesentliche Aspekte von krankheits- und interventionsbedingten Komplikationen im Sinne von SAE kumuliert und eine hohe Teststärke aufweist.	<p>In der Abwägung sehen wir für beide Endpunkte Vor- und Nachteile.</p> <p>Bezüglich der Relevanz für den Patienten mag die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens als inhaltliches Konstrukt noch überzeugender sein als die stationäre Liegedauer im Krankenhaus. Es existieren hierfür zwar validierte krankheitsspezifische Skalen, Studien akzeptabler Qualität lassen für diese Skalen jedoch Effektstärken von maximal 0.2 (Cohen's <i>d</i>) erwarten. Der Grund ist, dass die Patienten und ihre Angehörigen befragt werden müssen und dass die Antworten auch bei validierten Skalen keine optimale Reliabilität aufweisen – ggf. vorhandene Unterschiede werden nicht verlässlich erfasst. Deshalb findet aktuell in klinischen Studien die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stets nur als sekundärer Endpunkt Verwendung. Wenn in Variante 1 die Fallzahl mit $d=0.2$ auf diesen Endpunkt ausgelegt werden muss, wird sich selbst im Erfolgsfall die Frage nach der klinischen Relevanz eines ggf. nachgewiesenen Unterschiedes stellen. Legt man die Fallzahl auf größere Effekte aus, so ist die Teststärke zu gering, ein ggf. vorhandener Unterschied kann nicht nachgewiesen werden. Variante 2 (Nicht-Unterlegenheit) erfordert noch höhere Fallzahlen.</p> <p>Die stationäre Liegedauer im Krankenhaus dagegen stellt als Maß für die Morbidität ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der jedoch reliabel erfasst werden kann und nach unserer Einschätzung das größte Potential hat, als primärer Endpunkt zu belastbarer Evidenz zu führen</p>
Variante 1	Absatz 2: Die für Variante 1 aufgeführten sekundären Endpunkte sind gut nachvollziehbar. Abweichend würden wir aber die Gesamtdauer der stationären Aufenthalte innerhalb der Studiendauer als primären Endpunkt, den Nachweis der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens als sekundären Endpunkt vorschlagen. Zudem erscheint neben einer Änderung der medikamentösen Therapie auch die Inanspruchnahme von Unterstützungsleistungen der Pflegekassen von hoher Relevanz. Diese Argumentation gilt	

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	analog auch für Variante 2.	
Variante 3	Nicht favorisiert. Der in Variante 3 vorgeschlagene Endpunkt einer Nichtunterlegenheit der diagnostischen Sicherheit einer Amyloid-PET im Vergleich zur Liquoruntersuchung ist von wissenschaftlichem Interesse, aber wenig versorgungsrelevant. Von höherer Relevanz für die Patienten erscheint uns somit Variante 1. Darüber hinaus bleibt im Beschlussentwurf (§4 (1),(2) und §5 (1)) derzeit unklar, welches Referenzverfahren (Goldstandard) zur Bestimmung des positiven prädiktiven Wertes für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz für den Vergleich der beiden Interventionen herangezogen werden soll.	

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Der Durchführung von Variante 1 als Erprobungsstudie in einem randomisierten kontrollierten Studiendesign stimmen wir vollständig zu, ebenso dem für alle Varianten vorgeschlagenen multizentrischen Design. Der im Absatz 2 dargestellten Verblindung von Personen die Endpunkte erheben und auswerten, stimmen wir zu. Eine Sham-PET Untersuchung erachten wir als nicht erforderlich. Dem angegebenen Zeitraum von 24 Monaten stimmen wir zu. Aber auch der Zeitraum zwischen 18 und 24 Monate für Variante 2 ist für uns gut nachvollziehbar.	
Variante 3	Nicht favorisiert. Die Erprobung in Variante 3 zur diagnostischen Güte der Amyloid-PET ist in sich methodisch stimmig, allerdings von geringer Versorgungsrelevanz.	

Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Wir stimmen den Vorschlägen in Variante 1 zu.	

Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich am 8. August 2019 statt.

GE Healthcare GmbH, als Mitglied der Amyloid-PET Koordinationsgruppe		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.

Referenzen:

- Bohlken, J. and K. Kostev (2019). "Diagnostic Behavior for Mild Cognitive Impairment in General and Neuropsychiatric Practices in Germany." J Alzheimers Dis **68**(3): 925-930.
- Grundman, M., M. J. Pontecorvo, S. P. Salloway, P. M. Doraiswamy, A. S. Fleisher, C. H. Sadowsky, A. K. Nair, A. Siderowf, M. Lu, A. K. Arora, A. Agbulos, M. L. Flitter, M. J. Krautkramer, K. Sarsour, D. M. Skovronsky, M. A. Mintun and A. S. Group (2013). "Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline." Alzheimer Dis Assoc Disord **27**(1): 4-15.
- Jessen, F., A. Spottko, H. Boecker, F. Brosseron, K. Buerger, C. Catak, K. Fliessbach, C. Franke, M. Fuentes, M. T. Heneka, D. Janowitz, I. Kilimann, C. Laske, F. Menne, P. Nestor, O. Peters, J. Priller, V. Pross, A. Ramirez, A. Schneider, O. Speck, E. J. Spruth, S. Teipel, R. Vukovich, C. Westerteicher, J. Willfang, S. Wolfgruber, M. Wagner and E. Duzel (2018). "Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on prodementia Alzheimer's disease (DELCODE)." Alzheimers Res Ther **10**(1): 15.
- Michalowsky, B., S. Flessa, J. Hertel, O. Goetz, W. Hoffmann, S. Teipel and I. Kilimann (2017). "Cost of diagnosing dementia in a German memory clinic." Alzheimers Res Ther **9**(1): 65.
- Nelson, P. T., D. W. Dickson, J. Q. Trojanowski, C. R. Jack, P. A. Boyle, K. Arfanakis, R. Rademakers, I. Alafuzoff, J. Attems, C. Brayne, I. T. S. Coyle-Gilchrist, H. C. Chui, D. W. Fardo, M. E. Flanagan, G. Halliday, S. R. K. Hokkanen, S. Hunter, G. A. Jicha, Y. Katsumata, C. H. Kawas, C. D. Keene, G. G. Kovacs, W. A. Kukull, A. I. Levey, N. Makinejad, T. J. Montine, S. Murayama, M. E. Murray, S. Nag, R. A. Rissman, W. W. Seeley, R. A. Sperling, C. L. White III, L. Yu and J. A. Schneider (2019). "Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report." Brain **142**(6): 1503-1527.
- Pontecorvo, M. J., A. Siderowf, B. Dubois, P. M. Doraiswamy, G. B. Frisoni, M. Grundman, F. Nobili, C. H. Sadowsky, S. Salloway, A. K. Arora, A. Chevrette, W. Deberdt, G. Dell'Agnello, M. Flitter, N. Galante, M. J. Lowrey, M. Lu, A. McGeehan, M. D. Devous, Sr. and M. A. Mintun (2017). "Effectiveness of Florbetapir PET Imaging in Changing Patient Management." Dement Geriatr Cogn Disord **44**(3-4): 129-143.
- Schulz, M., Bohlken J., Hering R., Bätzing-Feigenbaum J. Diagnostische und therapeutische Leistungsdichte von neu erkrankten, zu Hause lebenden Patienten mit Demenz. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Versorgungsatlas-Bericht. Berlin, 2014.
- Schulz, M., Bohlken J., Schulz, M., Hering, R., von Stillfried, D., Bätzing-Feigenbaum, J. Medikamentöse Behandlung von Patienten mit Demenz unter besonderer Berücksichtigung regionaler Versorgungsunterschiede. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/07. Berlin, 2015.

B-9.1.1.2 Schriftliche Stellungnahme von Life Molecular Imaging



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:
 Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

Life Molecular Imaging GmbH als Mitglied der Amyloid-PET Koordinationsgruppe
10.07.2019

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die Zielsetzung des Beschlussentwurfs ist für die Koordinationsgruppe gut nachvollziehbar.	Die Einbindung der wesentlichen Stakeholder in die Ausgestaltung und Durchführung der Studie erscheint notwendig für eine erfolgreiche Durchführung einer Erprobungsstudie.

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Die Fragestellung der Variante 1 erscheint uns grundsätzlich gut nachvollziehbar.	<p>Es geht um den Nachweis eines patienten-relevanten Nutzens der Amyloid-PET im Vergleich zu einer S3-Leitlinien Diagnostik ohne Amyloid-PET auf Demenz-relevante Morbiditätseindpunkte. Die Fragestellung erscheint uns versorgungsrelevant, da im aktuellen Versorgungssystem die Mehrzahl der Patienten die Diagnosen einer unklaren Demenz entsprechend ICD-10 F 03 bzw. einer Alzheimer Demenz ICD-10 F00.0 oder ICD-10 F00.1 erhalten, letztere allerdings in vielen Fällen mit einer diagnostischen Unsicherheit (diagnostischen Sicherheit < 85%). (Grundman, Pontecorvo et al. 2013), (Pontecorvo, Siderow et al. 2017) Auch erscheint die Untersuchung eines patienten-relevanten Morbiditätseindpunkts aus unserer Sicht versorgungsrelevant.</p> <p>Zum Begriff „Unklare Demenz“: Der Arzt stellt die Diagnose einer „unklaren Demenz“ entsprechend ICD10 F03. ICD10 F03 ist mit Abstand die häufigste Demenzdiagnose in der Versorgung in Deutschland. Nach Daten der GKV erhielten in rein hausärztlicher Behandlung bis zu zwei Drittel eine sonstige unspezifische Demenzdiagnose (66,9%). Bei rein fachärztlicher Behandlung lag dieser Anteil bei knapp 30% und bei ca. 17% bei gemeinsamer haus- und fachärztlicher Behandlung (Schulz et al., 2014). Neuere Daten zeigen 44% der Fälle mit unklarer Demenzdiagnose in den GKV-Daten von 2011 (Schulz et al., 2015).</p>
	Änderungsvorschlag: Mit der nun vorgesehenen Erprobungsstudie soll untersucht werden, welchen Einfluss die Therapie, die auf Basis des Amyloid-PET-Befundes <u>und einer dadurch erhöhten diagnostischen Sicherheit</u> gewählt wurde, auf den Verlauf der Erkrankung hat.	Die nach Amyloid-PET gewählte Therapie basiert auf einer Imaging-Biomarker-gestützten und damit einer gesicherten Diagnose. Der Verweis auf „gesicherte Diagnose“ erscheint hier auch sinnvoll.

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 2	<p>Nicht favorisiert. Demgegenüber erscheint uns in Variante 2 der Nachweis einer Nichtunterlegenheit des Amyloid-PET gegenüber einer Liquorpunktion zwar auch von wissenschaftlicher Relevanz. Zugleich erscheint uns aber der Nachweis einer Nichtunterlegenheit einer Amyloid-PET im Vergleich zur Liquorpunktion von gegenüber Variante 1 deutlich geringerer Versorgungsrelevanz.</p>	<p>Eine Liquorpunktion wird in der Mehrzahl der Fälle von Demenzerkrankten in der realen Versorgung nicht durchgeführt, so dass diese Fragestellung bezogen auf das Versorgungssystem für nur unter 10 % der Betroffenen relevant sein wird.</p> <p>Die durchschnittliche Quote von Liquorpunktionen in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky, Flessa et al. 2017), selbst in expliziten Diagnosestudien des DZNE werden Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht. (Jessen, Spottke et al. 2018).</p> <p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquorpunktionen (OPS 1-204.2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p> <p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere Liquorpunktionsraten aufgrund einer anderen Patientenlientel und anderer Routineabläufe erreichen. Dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>Liquorpunktionsraten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MCI oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1%. (Bohlken and Kostev 2019)</p> <p>Grundsätzlich erscheint uns auch Variante 2 operational durchführbar. Im Vergleich zu Variante 1 (Nachweis der Überlegenheit gegenüber Standard) würde bei identischem primärem Endpunkt der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Lumbalpunktion (Variante 2) eine höhere Fallzahl erfordern. Darüber hinaus erbringen Nicht-Unterlegenheitsstudien im Vergleich zu Überlegenheitsstudien Evidenz von etwas geringerer Ergebnissicherheit. Primär spricht für uns jedoch die mangelnde Relevanz für die Versorgung gegen Variante 2.</p>

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 3	Nicht favorisiert. Wissenschaftlich ist auch die Fragestellung von Variante 3 interessant. Gegenüber der Variante 2 hat Variante 3 aber eine noch geringere Versorgungsrelevanz, da hier eine Änderung der Diagnose als primärer Endpunkt angegeben wird.	<p>Anders als die patientenrelevanten Endpunkte stellt die Änderung der Diagnose nur einen Teilaspekt einer patientenrelevanten Managementänderung dar. Wenn sich zwar die Diagnose ändert, dadurch aber das Patientenmanagement nicht beeinflusst würde, wäre die Versorgungsrelevanz des Effektes gering.</p> <p>Falls als Fragestellung nicht die Änderung der Diagnose oder das Erreichen einer gesicherten Diagnose, sondern (laut §5 und § 6) der jeweilige positive prädiktive Wert im Sinne einer Diagnostikstudie betrachtet werden soll, so bleibt im Beschlussentwurf derzeit unklar, mit Bezug auf welches Referenzverfahren (Goldstandard) für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz Amyloid-PET und Lumbalpunktion miteinander zu vergleichen wären. Auch in diesem Fall sehen wir jedoch eine noch geringere Relevanz für die Versorgung als bei Variante 2.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Die in Variante 1 ausgewählte Population von Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz bei unklarer Demenzursache stellt einen wesentlichen Anteil der in der Studie zu rekrutierenden versorgungsrelevanten Population dar. Zugleich sollten aber auch Menschen mit einer Alzheimer Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit, operationalisiert als Einschätzung der Diagnostischen Sicherheit als < 85% (Grundman, Pontecorvo et al. 2013, Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) durch den behandelnden Arzt entsprechend der internationalen Literatur, eingeschlossen werden.	<p>Amyloid-PET kann zu Änderung von beidem führen, der Diagnose und der Diagnosesicherheit. Beides wiederum hat synergistische Effekte auf das Patientenmanagement.</p> <p>Auch für Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (< 85%) (Grundman, Pontecorvo et al. 2013, Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) sind durch die Amyloid-PET eine Änderung der Diagnose und des Patientenmanagements zu erwarten, die potentiell Auswirkungen auf patientenrelevante morbiditätsbezogene Endpunkte haben können. Ganz aktuell unterstreicht eine Arbeit (Nelson, Dickson et al. 2019) zur Prävalenz von etwa 10 % der Fälle mit einem klinischen Alzheimer Phänotyp, bei denen eine primäre Nicht-Alzheimer Pathologie, eine TDP43 assoziierte limbische Enzephalopathie vorliegt, die hohe Relevanz der Amyloid-PET Untersuchung für die Differenzialdiagnose auch bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Alzheimer Krankheit ohne ausreichende diagnostische Sicherheit.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Änderungsvorschlag Absatz 1:</p> <p>„... aber eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann <u>oder abgelehnt wird</u>“</p>	<p>Eine Lumbalpunktion findet in der Regelversorgung nur begrenzt statt (s.ä. Begründung „Fragestellung“ Variante 2) und eine Vielzahl der Patienten lehnt sie ab.</p>
	<p>Änderungsvorschlag Absatz 2:</p> <p>Diagnostische Untersuchungen sollten nach „S3 Leitlinien“ erfolgen und nicht (wie in „TrGr“ Entwurf formuliert) auch darüber hinausgehen können.</p>	<p>Ein Behandlungsalgorithmus, der über die S3-Leitlinien hinausgehen kann wie in Variante 1 der „Tragenden Gründen“ formuliert, wird abgelehnt, da dies ggf. zu zentrum-spezifischen Effekten und zu Verzerrungen von Ergebnisse führen kann. Gemäß S3-Leitlinie ist damit auch die adäquate Schnittbildgebung enthalten.</p> <p>Die in den „Tragenden Gründen“ §3 Absatz 2 genannte Formulierung in Variante 2 & 3 wird daher favorisiert.</p>
Variante 2	<p>Nicht favorisiert. Bezogen auf Variante 2 erscheint uns die klinische Charakterisierung der Patientenstichprobe, analog wie für Variante 1 dargestellt, nachvollziehbar. Grundsätzlich erscheint uns aber die Spezifizierung der indikatorischen Liquordiagnostik nicht ausreichend abgrenzend.</p>	<p>Aus Gründen der Versorgungsrelevanz halten wir den Einschluss von Patienten, bei denen grundsätzlich eine Liquorpunktion durchgeführt werden kann und auch durchgeführt würde, das heißt inklusive vom Patienten die einer Liquorpunktion zustimmen, für weniger versorgungsrelevant, da in der realen Versorgung eine Liquorpunktion in nur unter 10 % der Fällen durchgeführt wird, so dass die Aussagen der Studie zur Nichtunterlegenheit gegenüber einer Liquorpunktion für die reale Versorgungssituation weniger aussagekräftig sind, als die Aussagen der Variante 1. Die analoge Argumentation gilt in Variante 3 bezogen auf den Einschluss der Zielpopulation.</p> <p>Die durchschnittliche Quote von Liquorpunktionen in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky, Flessa et al. 2017), selbst in expliziten Diagnosestudien des DZNE werden Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht. (Jessen, Spötke et al. 2018)</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquorpunktionen (OPS 1-204,2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p> <p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere Liquorpunktionsraten erreichen aufgrund einer anderen Patientenklientel und anderer Routineabläufe. Dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>Liquorpunktionsraten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MC) oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1% (Bohken and Kostev 2019)</p>
Variante 3	Nicht favorisiert.	Siehe §2

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>Favorisiert. Bezogen auf Variante 1 ist (analog zu Variante 2) die Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung die Prüfindervention, die eine Diagnosesicherung/änderung, eine Änderung der Therapieentscheidung und des Patientenmanagement mit sich bringen kann. Die Intervention ist also die Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung. Die ausdrückliche Benennung der Amyloid-PET Untersuchung als Prüfindervention empfiehlt sich auch formal, da nicht zur Therapieentscheidung, sondern zur Amyloid-PET randomisiert wird.</p> <p>Der Vorschlag einer Befundung der Amyloid-PET durch ein zentrales Diagnosekomitee wie in Variante 1 dargestellt erscheint uns gut nachvollziehbar.</p> <p>Absatz 2 & 3: Die Vergleichsintervention ist die Durchführung der S3-Leitliniendiagnostik ohne Amyloid-PET Untersuchung und ohne Liquorpunktion in Variante 1</p> <p>Modifizierend für Variante 1 gehen wir davon aus, dass die Intervention mittels Amyloid-PET im Vergleich zur Vergleichsintervention der reinen S3-Leitlinien Diagnostik (ohne LP) eine an den S3-Leitlinien orientierte individuelle</p>	<p>Ein obligater formalisierter Behandlungsalgorithmus, der inhaltlich die Leitlinie abbildet, würde die Adhärenz an die Leitlinie durch das Studiendesign steigern und somit unabhängig von der Intervention zu Effekten auf patientenrelevante Outcomes führen. Solche Effekte waren aber zugleich nicht versorgungsrelevant, da die Umsetzung eines obligatorischen Behandlungsalgorithmus, der über die Vorgaben und Verpflichtungscharakter der Leitlinie hinausgeht in der Realität nicht umsetzbar erscheint. Wir empfehlen daher eine Amyloid-PET Untersuchung als Intervention mit den daran im Versorgungssystem anschließenden Maßnahmen des Managements und der Behandlung ohne Vorgabe eines Behandlungsalgorithmus über die S3-Leitlinie hinaus.</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Behandlung und Management des Patienten erfolgt. Eine darüberhinausgehende Festlegung eines diagnostischen Algorithmus, der nicht den Leitlinien entspricht, würde dem Versorgungsstandard widersprechen. Insofern ergibt sich aus Sicht der Koordinationsgruppe keine Sinnhaftigkeit der Festlegung eines zusätzlichen Behandlungsalgorithmus jenseits der existierenden Leitlinie.</p> <p>Änderungsvorschlag für Absatz 2&3: Einbau von „... gemäß S3-Leitlinie“</p>	
Variante 2-3	<p>Nicht favorisiert. Die Liquorpunktion als Vergleichsintervention in den Varianten 2 und 3 erscheint uns von wissenschaftlichem Wert, allerdings wie unter Paragraph 2 Fragestellung dargelegt von eher geringer Versorgungsrelevanz. Innerhalb der Logik der Varianten 2 und 3 ist eine einheitliche Diagnostik, Auswertung der Befunde und Liquordiagnostik notwendiger Bestandteil des Studiendesigns. Das in Variante 3 ausgeführte Design einer Durchführung sowohl einer Liquorpunktion wie einer Amyloid-PET Untersuchung mit jeweiliger Verblindung und Bestimmung der dann festgestellten Diagnoseänderung ist von akademischen Wert, hat aber praktisch nur geringe Versorgungsrelevanz.</p>	<p>In der Mehrzahl der Fälle wird eine Liquorpunktion nicht durchgeführt, da in der realen Versorgung die Häufigkeit von Liquorpunktionen selbst in fachärztlichen Praxen deutlich unter 1 % liegt (Bohlken and Kostev 2019) und selbst in ausgewiesenen Forschungseinrichtungen, wie der klinischen Plattform des DZNE im Rahmen von Beobachtungsstudien bei prodromaler und klinischer Alzheimer Krankheit eine Liquorpunktionsquote von 50 % nicht überschritten wird. Sehr hohe Liquorpunktionsquoten von tertiären Referenzzentren, die schwerpunktmäßig Patienten explizit zur Liquorpunktion überwiesen erhalten, sind nicht repräsentativ für die aktuelle und zukünftige Versorgungssituation</p>

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1 und 2	<p>Favorisiert. Der für Varianten 1 und 2 vorgeschlagene primäre Endpunkt der Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens ist von hoher Relevanz für die Patienten. Als alternativen Vorschlag schlägt die Koordinierungsgruppe als primären Endpunkt die stationäre Liegedauer im Krankenhaus vor, die wesentliche Aspekte von krankheits- und interventionsbedingten Komplikationen im Sinne von SAE kumuliert und eine hohe Teststärke aufweist.</p>	<p>In der Abwägung sehen wir für beide Endpunkte Vor- und Nachteile.</p> <p>Bezüglich der Relevanz für den Patienten mag die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens als inhaltliches Konstrukt noch überzeugender sein als die stationäre Liegedauer im Krankenhaus. Es existieren hierfür zwar validierte krankheitsspezifische Skalen, Studien akzeptabler Qualität lassen für diese Skalen jedoch Effektstärken von maximal 0.2 (Cohen's <i>d</i>) erwarten. Der Grund ist, dass die Patienten und ihre Angehörigen befragt werden müssen und dass die Antworten auch bei validierten Skalen keine optimale Reliabilität aufweisen – ggf. vorhandene Unterschiede werden nicht verlässlich erfasst. Deshalb findet aktuell in klinischen Studien die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stets nur als sekundärer Endpunkt Verwendung. Wenn in Variante 1 die Fallzahl mit $d=0.2$ auf diesen Endpunkt ausgelegt werden muss, wird sich selbst im Erfolgsfall die Frage nach der klinischen Relevanz eines ggf. nachgewiesenen Unterschiedes stellen. Legt man die Fallzahl auf größere Effekte aus, so ist die Teststärke zu gering, ein ggf. vorhandener Unterschied kann nicht nachgewiesen werden. Variante 2 (Nicht-Unterlegenheit) erfordert noch höhere Fallzahlen.</p> <p>Die stationäre Liegedauer im Krankenhaus dagegen stellt als Maß für die Morbidität ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der jedoch reliabel erfasst werden kann und nach unserer Einschätzung das größte Potential hat, als primärer Endpunkt zu belastbarer Evidenz zu führen</p>
Variante 1	<p>Absatz 2: Die für Variante 1 aufgeführten sekundären Endpunkte sind gut nachvollziehbar. Abweichend würden wir aber die Gesamtdauer der stationären Aufenthalte innerhalb der Studiendauer als primären Endpunkt, den Nachweis der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens als sekundären Endpunkt vorschlagen. Zudem erscheint neben einer Änderung der medikamentösen Therapie auch die Inanspruchnahme von Unterstützungsleistungen der Pflegekassen</p>	

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	von hoher Relevanz. Diese Argumentation gilt analog auch für Variante 2.	
Variante 3	Nicht favorisiert. Der in Variante 3 vorgeschlagene Endpunkt einer Nichtunterlegenheit der diagnostischen Sicherheit einer Amyloid-PET im Vergleich zur Liquoruntersuchung ist von wissenschaftlichem Interesse, aber wenig versorgungsrelevant. Von höherer Relevanz für die Patienten erscheint uns somit Variante 1. Darüber hinaus bleibt im Beschlussentwurf (§4 (1),(2) und §5 (1)) derzeit unklar, welches Referenzverfahren (Goldstandard) zur Bestimmung des positiven prädiktiven Wertes für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz für den Vergleich der beiden Interventionen herangezogen werden soll.	

Zu § 8 Studientyp und Beobachtungszeitraum		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>Favorisiert. Der Durchführung von Variante 1 als Erprobungsstudie in einem randomisierten kontrollierten Studiendesign stimmen wir vollständig zu, ebenso dem für alle Varianten vorgeschlagenen multizentrischen Design. Der im Absatz 2 dargestellten Verblindung von Personen die Endpunkte erheben und auswerten, stimmen wir zu. Eine Sham-PET Untersuchung erachten wir als nicht erforderlich. Dem angegebenen Zeitraum von 24 Monaten stimmen wir zu. Aber auch der Zeitraum zwischen 18 und 24 Monate für Variante 2 ist für uns gut nachvollziehbar.</p>	
Variante 3	<p>Nicht favorisiert. Die Erprobung in Variante 3 zur diagnostischen Güte der Amyloid-PET ist in sich methodisch stimmig, allerdings von geringer Versorgungsrelevanz.</p>	

Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Wir stimmen den Vorschlägen in Variante 1 zu.	

Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich am 8. August 2019 statt.

Life Molecular Imaging GmbH als Mitglied der Amyloid-PET Koordinationsgruppe		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.

Referenzen:

- Bohlken, J. and K. Kostev (2019). "Diagnostic Behavior for Mild Cognitive Impairment in General and Neuropsychiatric Practices in Germany." J Alzheimers Dis **68**(3): 925-930.
- Grundman, M., M. J. Pontecorvo, S. P. Salloway, P. M. Doraiswamy, A. S. Fleisher, C. H. Sadowsky, A. K. Nair, A. Siderowf, M. Lu, A. K. Arora, A. Agbulos, M. L. Flitter, M. J. Krautkramer, K. Sarsour, D. M. Skovronsky, M. A. Mintun and A. S. Group (2013). "Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline." Alzheimer Dis Assoc Disord **27**(1): 4-15.
- Jessen, F., A. Spottko, H. Boecker, F. Brosseron, K. Buerger, C. Catak, K. Fliessbach, C. Franke, M. Fuentes, M. T. Heneka, D. Janowitz, I. Kilimann, C. Laske, F. Menne, P. Nestor, O. Peters, J. Priller, V. Pross, A. Ramirez, A. Schneider, O. Speck, E. J. Spruth, S. Teipel, R. Vukovich, C. Westerteicher, J. Willfang, S. Wolfsgruber, M. Wagner and E. Duzel (2018). "Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on prodementia Alzheimer's disease (DELCODE)." Alzheimers Res Ther **10**(1): 15.
- Michalowsky, B., S. Flessa, J. Hertel, O. Goetz, W. Hoffmann, S. Teipel and I. Kilimann (2017). "Cost of diagnosing dementia in a German memory clinic." Alzheimers Res Ther **9**(1): 65.
- Nelson, P. T., D. W. Dickson, J. Q. Trojanowski, C. R. Jack, P. A. Boyle, K. Arfanakis, R. Rademakers, I. Alafuzoff, J. Attems, C. Brayne, I. T. S. Coyle-Gilchrist, H. C. Chui, D. W. Fardo, M. E. Flanagan, G. Halliday, S. R. K. Hokkanen, S. Hunter, G. A. Jicha, Y. Katsumata, C. H. Kawas, C. D. Keene, G. G. Kovacs, W. A. Kukull, A. I. Levey, N. Makinejad, T. J. Montine, S. Murayama, M. E. Murray, S. Nag, R. A. Rissman, W. W. Seeley, R. A. Sperling, C. L. White III, L. Yu and J. A. Schneider (2019). "Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report." Brain **142**(6): 1503-1527.
- Pontecorvo, M. J., A. Siderowf, B. Dubois, P. M. Doraiswamy, G. B. Frisoni, M. Grundman, F. Nobili, C. H. Sadowsky, S. Salloway, A. K. Arora, A. Chevrette, W. Deberdt, G. Dell'Agnello, M. Flitter, N. Galante, M. J. Lowrey, M. Lu, A. McGeehan, M. D. Devous, Sr. and M. A. Mintun (2017). "Effectiveness of Florbetapir PET Imaging in Changing Patient Management." Dement Geriatr Cogn Disord **44**(3-4): 129-143.
- Schulz, M., Bohlken J., Hering R., Bätzing-Feigenbaum J. Diagnostische und therapeutische Leistungsdichte von neu erkrankten, zu Hause lebenden Patienten mit Demenz. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Versorgungsatlas-Bericht. Berlin, 2014.
- Schulz, M., Bohlken J., Schulz, M., Hering, R., von Stillfried, D., Bätzing-Feigenbaum, J. Medikamentöse Behandlung von Patienten mit Demenz unter besonderer Berücksichtigung regionaler Versorgungsunterschiede. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/07 Berlin, 2015.

B-9.1.1.3 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:
 Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin als Mitglied der Amyloid-PET Koordinationsgruppe
10.07.2019

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die Zielsetzung des Beschlussentwurfs ist für die Koordinationsgruppe gut nachvollziehbar.	Die Einbindung der wesentlichen Stakeholder in die Ausgestaltung und Durchführung der Studie erscheint notwendig für eine erfolgreiche Durchführung einer Erprobungsstudie.

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Die Fragestellung der Variante 1 erscheint uns grundsätzlich gut nachvollziehbar	<p>Es geht um den Nachweis eines patienten-relevanten Nutzens der Amyloid-PET im Vergleich zu einer S3-Leitlinien Diagnostik ohne Amyloid-PET auf Demenz-relevante Morbiditätseindpunkte. Die Fragestellung erscheint uns versorgungsrelevant, da im aktuellen Versorgungssystem die Mehrzahl der Patienten die Diagnosen einer unklaren Demenz entsprechend ICD-10 F 03 bzw. einer Alzheimer Demenz ICD-10 F00.0 oder ICD-10 F00.1 erhalten, letztere allerdings in vielen Fällen mit einer diagnostischen Unsicherheit (diagnostischen Sicherheit < 85%). (Grundman, Pontecorvo et al. 2013), (Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) Auch erscheint die Untersuchung eines patienten-relevanten Morbiditätseindpunkts aus unserer Sicht versorgungsrelevant.</p> <p>Zum Begriff „Unklare Demenz“: Der Arzt stellt die Diagnose einer „unklaren Demenz“ entsprechend ICD10 F03. ICD10 F03 ist mit Abstand die häufigste Demenzdiagnose in der Versorgung in Deutschland. Nach Daten der GKV erhielten in rein hausärztlicher Behandlung bis zu zwei Drittel eine sonstige unspezifische Demenzdiagnose (66,9%). Bei rein fachärztlicher Behandlung lag dieser Anteil bei knapp 30% und bei ca. 17% bei gemeinsamer haus- und fachärztlicher Behandlung (Schulz et al., 2014). Neuere Daten zeigen 44% der Fälle mit unklarer Demenzdiagnose in den GKV-Daten von 2011 (Schulz et al., 2015)</p>
	Änderungsvorschlag: Mit der nun vorgesehenen Erprobungsstudie soll untersucht werden, welchen Einfluss die Therapie, die auf Basis des Amyloid-PET-Befundes <u>und einer dadurch erhöhten diagnostischen Sicherheit</u> gewählt wurde, auf den Verlauf der Erkrankung hat.	Die nach Amyloid-PET gewählte Therapie basiert auf einer Imaging-Biomarker-gestützten und damit einer gesicherten Diagnose. Der Verweis auf „gesicherte Diagnose“ erscheint hier auch sinnvoll.

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 2	<p>Nicht favorisiert. Demgegenüber erscheint uns in Variante 2 der Nachweis einer Nichtunterlegenheit des Amyloid-PET gegenüber einer Liquorpunktion zwar auch von wissenschaftlicher Relevanz. Zugleich erscheint uns aber der Nachweis einer Nichtunterlegenheit einer Amyloid-PET im Vergleich zur Liquorpunktion von gegenüber Variante 1 deutlich geringerer Versorgungsrelevanz.</p>	<p>Eine Liquorpunktion wird in der Mehrzahl der Fälle von Demenzerkrankten in der realen Versorgung nicht durchgeführt, so dass diese Fragestellung bezogen auf das Versorgungssystem für nur unter 10 % der Betroffenen relevant sein wird.</p> <p>Die durchschnittliche Quote von Liquorpunktionen in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky, Flessa et al. 2017), selbst in expliziten Diagnosestudien des DZNE werden Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht. (Jessen, Spotke et al. 2018).</p> <p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquorpunktionen (OPS 1-204.2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p> <p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere Liquorpunktionsraten aufgrund einer anderen Patientenlientel und anderer Routineabläufe erreichen. Dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>Liquorpunktionsraten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MCI oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1%. (Bohlken and Kostev 2019)</p> <p>Grundsätzlich erscheint uns auch Variante 2 operational durchführbar. Im Vergleich zu Variante 1 (Nachweis der Überlegenheit gegenüber Standard) würde bei identischem primärem Endpunkt der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Lumbalpunktion (Variante 2) eine höhere Fallzahl erfordern. Darüber hinaus erbringen Nicht-Unterlegenheitsstudien im Vergleich zu Überlegenheitsstudien Evidenz von etwas geringerer Ergebnissicherheit. Primär spricht für uns jedoch die mangelnde Relevanz für die Versorgung gegen Variante 2.</p>

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 3	Nicht favorisiert. Wissenschaftlich ist auch die Fragestellung von Variante 3 interessant. Gegenüber der Variante 2 hat Variante 3 aber eine noch geringere Versorgungsrelevanz, da hier eine Änderung der Diagnose als primärer Endpunkt angegeben wird.	<p>Anders als die patientenrelevanten Endpunkte stellt die Änderung der Diagnose nur einen Teilaspekt einer patientenrelevanten Managementänderung dar. Wenn sich zwar die Diagnose ändert, dadurch aber das Patientenmanagement nicht beeinflusst würde, wäre die Versorgungsrelevanz des Effektes gering.</p> <p>Falls als Fragestellung nicht die Änderung der Diagnose oder das Erreichen einer gesicherten Diagnose, sondern (laut §5 und § 6) der jeweilige positive prädiktive Wert im Sinne einer Diagnostikstudie betrachtet werden soll, so bleibt im Beschlussentwurf derzeit unklar, mit Bezug auf welches Referenzverfahren (Goldstandard) für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz Amyloid-PET und Lumbalpunktion miteinander zu vergleichen wären. Auch in diesem Fall sehen wir jedoch eine noch geringere Relevanz für die Versorgung als bei Variante 2.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Die in Variante 1 ausgewählte Population von Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz bei unklarer Demenzursache stellt einen wesentlichen Anteil der in der Studie zu rekrutierenden versorgungsrelevanten Population dar. Zugleich sollten aber auch Menschen mit einer Alzheimer Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit, operationalisiert als Einschätzung der Diagnostischen Sicherheit als < 85% (Grundman, Pontecorvo et al. 2013, Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) durch den behandelnden Arzt entsprechend der internationalen Literatur, eingeschlossen werden.	<p>Amyloid-PET kann zu Änderung von beidem führen, der Diagnose und der Diagnosesicherheit. Beides wiederum hat synergistische Effekte auf das Patientenmanagement.</p> <p>Auch für Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (< 85%) (Grundman, Pontecorvo et al. 2013, Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) sind durch die Amyloid-PET eine Änderung der Diagnose und des Patientenmanagements zu erwarten, die potentiell Auswirkungen auf patientenrelevante morbiditätsbezogene Endpunkte haben können. Ganz aktuell unterstreicht eine Arbeit (Nelson, Dickson et al. 2019) zur Prävalenz von etwa 10 % der Fälle mit einem klinischen Alzheimer Phänotyp, bei denen eine primäre Nicht-Alzheimer Pathologie, eine TDP43 assoziierte limbische Enzephalopathie vorliegt, die hohe Relevanz der Amyloid-PET Untersuchung für die Differenzialdiagnose auch bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Alzheimer Krankheit ohne ausreichende diagnostische Sicherheit.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Änderungsvorschlag Absatz 1:</p> <p>... aber eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann <u>oder abgelehnt wird</u>.</p>	<p>Eine Lumbalpunktion findet in der Regelversorgung nur begrenzt statt (s.a. Begründung „Fragestellung“ Variante 2) und eine Vielzahl der Patienten lehnt sie ab.</p>
	<p>Änderungsvorschlag Absatz 2:</p> <p>Diagnostische Untersuchungen sollten nach „S3 Leitlinien“ erfolgen und nicht (wie in „TrGr“ Entwurf formuliert) auch darüber hinausgehen können.</p>	<p>Ein Behandlungsalgorithmus, der über die S3-Leitlinien hinausgehen kann wie in Variante 1 der „Tragenden Gründen“ formuliert, wird abgelehnt, da dies ggf. zu zentrum-spezifischen Effekten und zu Verzerrungen von Ergebnissen führen kann. Gemäß S3-Leitlinie ist damit auch die adäquate Schnittbildgebung enthalten.</p> <p>Die in den „Tragenden Gründen“ §3 Absatz 2 genannte Formulierung in Variante 2 & 3 wird daher favorisiert.</p>
Variante 2	<p>Nicht favorisiert. Bezogen auf Variante 2 erscheint uns die klinische Charakterisierung der Patientenstichprobe, analog wie für Variante 1 dargestellt, nachvollziehbar. Grundsätzlich erscheint uns aber die Spezifizierung der indikatorischen Liquordiagnostik nicht ausreichend abgrenzend.</p>	<p>Aus Gründen der Versorgungsrelevanz halten wir den Einschluss von Patienten, bei denen grundsätzlich eine Liquorpunktion durchgeführt werden kann und auch durchgeführt würde, das heißt inklusive vom Patienten die einer Liquorpunktion zustimmen, für weniger versorgungsrelevant, da in der realen Versorgung eine Liquorpunktion in nur unter 10 % der Fällen durchgeführt wird, so dass die Aussagen der Studie zur Nichtunterlegenheit gegenüber einer Liquorpunktion für die reale Versorgungssituation weniger aussagekräftig sind, als die Aussagen der Variante 1. Die analoge Argumentation gilt in Variante 3 bezogen auf den Einschluss der Zielpopulation.</p> <p>Die durchschnittliche Quote von Liquorpunktionen in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky, Flessa et al. 2017), selbst in expliziten Diagnostikstudien des DZNE werden Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht. (Jessen, Spotke et al. 2018)</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquorpunktionen (OPS 1-204.2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p> <p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere Liquorpunktionsraten erreichen aufgrund einer anderen Patientenlientel und anderer Routineabläufe. Dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>Liquorpunktionsraten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MCI oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1%. (Bohken and Kostev 2019)</p>
Variante 3	Nicht favorisiert.	Siehe §2.

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>Favorisiert. Bezogen auf Variante 1 ist (analog zu Variante 2) die Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung die Prüfintervention, die eine Diagnosesicherung/änderung, eine Änderung der Therapieentscheidung und des Patientenmanagement mit sich bringen kann. Die Intervention ist also die Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung. Die ausdrückliche Benennung der Amyloid-PET Untersuchung als Prüfintervention empfiehlt sich auch formal, da nicht zur Therapieentscheidung, sondern zur Amyloid-PET randomisiert wird.</p> <p>Der Vorschlag einer Befundung der Amyloid-PET durch ein zentrales Diagnosekomitee wie in Variante 1 dargestellt erscheint uns gut nachvollziehbar.</p> <p>Absatz 2 & 3: Die Vergleichsintervention ist die Durchführung der S3-Leitliniendiagnostik ohne Amyloid-PET Untersuchung und ohne Liquorpunktion in Variante 1.</p> <p>Modifizierend für Variante 1 gehen wir davon aus, dass die Intervention mittels Amyloid-PET im Vergleich zur Vergleichsintervention der reinen S3-Leitlinien Diagnostik (ohne LP) eine an den S3-Leitlinien orientierte individuelle Behandlung und Management des Patienten</p>	<p>Ein obligater formalisierter Behandlungsalgorithmus, der inhaltlich die Leitlinie abbildet, würde die Adhärenz an die Leitlinie durch das Studiendesign steigern und somit unabhängig von der Intervention zu Effekten auf patientenrelevante Outcomes führen. Solche Effekte wären aber zugleich nicht versorgungsrelevant, da die Umsetzung eines obligatorischen Behandlungsalgorithmus, der über die Vorgaben und Verpflichtungscharakter der Leitlinie hinausgeht in der Realität nicht umsetzbar erscheint. Wir empfehlen daher eine Amyloid-PET Untersuchung als Intervention mit den daran im Versorgungssystem anschließenden Maßnahmen des Managements und der Behandlung ohne Vorgabe eines Behandlungsalgorithmus über die S3-Leitlinie hinaus.</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>erfolgt. Eine darüberhinausgehende Festlegung eines diagnostischen Algorithmus, der nicht den Leitlinien entspricht, würde dem Versorgungsstandard widersprechen. Insofern ergibt sich aus Sicht der Koordinationsgruppe keine Sinnhaftigkeit der Festlegung eines zusätzlichen Behandlungsalgorithmus jenseits der existierenden Leitlinie.</p> <p>Änderungsvorschlag für Absatz 2&3: Einbau von „... gemäß S3-Leitlinie“</p>	
Variante 2-3	<p>Nicht favorisiert. Die Liquorpunktion als Vergleichsintervention in den Varianten 2 und 3 erscheint uns von wissenschaftlichem Wert, allerdings wie unter Paragraph 2 Fragestellung dargelegt von eher geringer Versorgungsrelevanz. Innerhalb der Logik der Varianten 2 und 3 ist eine einheitliche Diagnostik, Auswertung der Befunde und Liquordiagnostik notwendiger Bestandteil des Studiendesigns. Das in Variante 3 ausgeführte Design einer Durchführung sowohl einer Liquorpunktion wie einer Amyloid-PET Untersuchung mit jeweiliger Verblindung und Bestimmung der dann festgestellten Diagnoseänderung ist von akademischen Wert, hat aber praktisch nur geringe Versorgungsrelevanz.</p>	<p>In der Mehrzahl der Fälle wird eine Liquorpunktion nicht durchgeführt, da in der realen Versorgung die Häufigkeit von Liquorpunktionen selbst in fachärztlichen Praxen deutlich unter 1 % liegt (Bohken and Kostev 2019) und selbst in ausgewiesenen Forschungseinrichtungen, wie der klinischen Plattform des DZNE im Rahmen von Beobachtungsstudien bei prodromaler und klinischer Alzheimer Krankheit eine Liquorpunktionsquote von 50 % nicht überschritten wird. Sehr hohe Liquorpunktionsquoten von tertiären Referenzzentren, die schwerpunktmäßig Patienten explizit zur Liquorpunktion überwiesen erhalten, sind nicht repräsentativ für die aktuelle und zukünftige Versorgungssituation.</p>

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1 und 2	Favorisiert. Der für Varianten 1 und 2 vorgeschlagene primäre Endpunkt der Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens ist von hoher Relevanz für die Patienten. Als alternativen Vorschlag schlägt die Koordinierungsgruppe als primären Endpunkt die stationäre Liegedauer im Krankenhaus vor, die wesentliche Aspekte von krankheits- und interventionsbedingten Komplikationen im Sinne von SAE kumuliert und eine hohe Teststärke aufweist.	<p>In der Abwägung sehen wir für beide Endpunkte Vor- und Nachteile.</p> <p>Bezüglich der Relevanz für den Patienten mag die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens als inhaltliches Konstrukt noch überzeugender sein als die stationäre Liegedauer im Krankenhaus. Es existieren hierfür zwar validierte krankheitsspezifische Skalen, Studien akzeptabler Qualität lassen für diese Skalen jedoch Effektstärken von maximal 0.2 (Cohen's <i>d</i>) erwarten. Der Grund ist, dass die Patienten und ihre Angehörigen befragt werden müssen und dass die Antworten auch bei validierten Skalen keine optimale Reliabilität aufweisen – ggf. vorhandene Unterschiede werden nicht verlässlich erfasst. Deshalb findet aktuell in klinischen Studien die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stets nur als sekundärer Endpunkt Verwendung. Wenn in Variante 1 die Fallzahl mit $d=0.2$ auf diesen Endpunkt ausgelegt werden muss, wird sich selbst im Erfolgsfall die Frage nach der klinischen Relevanz eines ggf. nachgewiesenen Unterschiedes stellen. Legt man die Fallzahl auf größere Effekte aus, so ist die Teststärke zu gering, ein ggf. vorhandener Unterschied kann nicht nachgewiesen werden. Variante 2 (Nicht-Unterlegenheit) erfordert noch höhere Fallzahlen.</p> <p>Die stationäre Liegedauer im Krankenhaus dagegen stellt als Maß für die Morbidität ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der jedoch reliabel erfasst werden kann und nach unserer Einschätzung das größte Potential hat, als primärer Endpunkt zu belastbarer Evidenz zu führen</p>
Variante 1	Absatz 2: Die für Variante 1 aufgeführten sekundären Endpunkte sind gut nachvollziehbar. Abweichend würden wir aber die Gesamtdauer der stationären Aufenthalte innerhalb der Studiendauer als primären Endpunkt, den Nachweis der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens als sekundären Endpunkt vorschlagen. Zudem erscheint neben einer Änderung der medikamentösen Therapie auch die Inanspruchnahme von Unterstützungsleistungen der Pflegekassen von hoher Relevanz. Diese Argumentation gilt	

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	analog auch für Variante 2.	
Variante 3	Nicht favorisiert. Der in Variante 3 vorgeschlagene Endpunkt einer Nichtunterlegenheit der diagnostischen Sicherheit einer Amyloid-PET im Vergleich zur Liquoruntersuchung ist von wissenschaftlichem Interesse, aber wenig versorgungsrelevant. Von höherer Relevanz für die Patienten erscheint uns somit Variante 1. Darüber hinaus bleibt im Beschlussentwurf (§4 (1),(2) und §5 (1)) derzeit unklar, welches Referenzverfahren (Goldstandard) zur Bestimmung des positiven prädiktiven Wertes für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz für den Vergleich der beiden Interventionen herangezogen werden soll.	

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>Favorisiert. Der Durchführung von Variante 1 als Erprobungsstudie in einem randomisierten kontrollierten Studiendesign stimmen wir vollständig zu, ebenso dem für alle Varianten vorgeschlagenen multizentrischen Design. Der im Absatz 2 dargestellten Verblindung von Personen die Endpunkte erheben und auswerten, stimmen wir zu. Eine Sham-PET Untersuchung erachten wir als nicht erforderlich. Dem angegebenen Zeitraum von 24 Monaten stimmen wir zu. Aber auch der Zeitraum zwischen 18 und 24 Monate für Variante 2 ist für uns gut nachvollziehbar.</p>	
Variante 3	<p>Nicht favorisiert. Die Erprobung in Variante 3 zur diagnostischen Güte der Amyloid-PET ist in sich methodisch stimmig, allerdings von geringer Versorgungsrelevanz.</p>	

Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Wir stimmen den Vorschlägen in Variante 1 zu.	

Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich am 8. August 2019 statt.

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin als Mitglied der Amyloid-PET Koordinationsgruppe		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.

Referenzen:

- Bohlken, J. and K. Kostev (2019). "Diagnostic Behavior for Mild Cognitive Impairment in General and Neuropsychiatric Practices in Germany." J Alzheimers Dis **68**(3): 925-930.
- Grundman, M., M. J. Pontecorvo, S. P. Salloway, P. M. Doraiswamy, A. S. Fleisher, C. H. Sadowsky, A. K. Nair, A. Siderowf, M. Lu, A. K. Arora, A. Agbulos, M. L. Flitter, M. J. Krautkramer, K. Sarsour, D. M. Skovronsky, M. A. Mintun and A. S. Group (2013). "Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline." Alzheimer Dis Assoc Disord **27**(1): 4-15.
- Jessen, F., A. Spottko, H. Boecker, F. Brosseron, K. Buerger, C. Catak, K. Fliessbach, C. Franke, M. Fuentes, M. T. Heneka, D. Janowitz, I. Kilimann, C. Laske, F. Menne, P. Nestor, O. Peters, J. Priller, V. Pross, A. Ramirez, A. Schneider, O. Speck, E. J. Spruth, S. Teipel, R. Vukovich, C. Westerteicher, J. Wiltfang, S. Wolfgruber, M. Wagner and E. Duzel (2018). "Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on prodementia Alzheimer's disease (DELCODE)." Alzheimers Res Ther **10**(1): 15.
- Michalowsky, B., S. Flessa, J. Hertel, O. Goetz, W. Hoffmann, S. Teipel and I. Kilimann (2017). "Cost of diagnosing dementia in a German memory clinic." Alzheimers Res Ther **9**(1): 65.
- Nelson, P. T., D. W. Dickson, J. Q. Trojanowski, C. R. Jack, P. A. Boyle, K. Arfanakis, R. Rademakers, I. Alafuzoff, J. Attems, C. Brayne, I. T. S. Coyle-Gilchrist, H. C. Chui, D. W. Fardo, M. E. Flanagan, G. Halliday, S. R. K. Hokkanen, S. Hunter, G. A. Jicha, Y. Katsumata, C. H. Kawas, C. D. Keene, G. G. Kovacs, W. A. Kukull, A. I. Levey, N. Makinejad, T. J. Montine, S. Murayama, M. E. Murray, S. Nag, R. A. Rissman, W. W. Seeley, R. A. Sperling, C. L. White III, L. Yu and J. A. Schneider (2019). "Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report." Brain **142**(6): 1503-1527.
- Pontecorvo, M. J., A. Siderowf, B. Dubois, P. M. Doraiswamy, G. B. Frisoni, M. Grundman, F. Nobili, C. H. Sadowsky, S. Salloway, A. K. Arora, A. Chevrette, W. Deberdt, G. Dell'Agnello, M. Flitter, N. Galante, M. J. Lowrey, M. Lu, A. McGeehan, M. D. Devous, Sr. and M. A. Mintun (2017). "Effectiveness of Florbetapir PET Imaging in Changing Patient Management." Dement Geriatr Cogn Disord **44**(3-4): 129-143.
- Schulz, M., Bohlken J., Hering R., Bätzing-Feigenbaum J. Diagnostische und therapeutische Leistungsdichte von neu erkrankten, zu Hause lebenden Patienten mit Demenz. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Versorgungsatlas-Bericht. Berlin, 2014
- Schulz, M., Bohlken J., Schulz, M., Hering, R., von Stillfried, D., Bätzing-Feigenbaum, J. Medikamentöse Behandlung von Patienten mit Demenz unter besonderer Berücksichtigung regionaler Versorgungsunterschiede. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/07 Berlin, 2015.

B-9.1.1.4 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:
 Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
10.07.2019

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die Zielsetzung des Beschlussentwurfs ist für die Koordinationsgruppe gut nachvollziehbar.	Die Einbindung der wesentlichen Stakeholder in die Ausgestaltung und Durchführung der Studie erscheint notwendig für eine erfolgreiche Durchführung einer Erprobungsstudie

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>Favorisiert. Die Fragestellung der Variante 1 erscheint uns grundsätzlich gut nachvollziehbar.</p>	<p>Es geht um den Nachweis eines patienten-relevanten Nutzens der Amyloid-PET im Vergleich zu einer S3-Leitlinien Diagnostik ohne Amyloid-PET auf Demenz-relevante Morbiditätseindpunkte. Die Fragestellung erscheint uns versorgungsrelevant, da im aktuellen Versorgungssystem die Mehrzahl der Patienten) die Diagnosen einer unklaren Demenz entsprechend ICD-10 F 03 bzw. einer Alzheimer Demenz ICD-10 F00.0 oder ICD-10 F00.1 erhalten, letztere allerdings in vielen Fällen mit einer diagnostischen Unsicherheit (diagnostischen Sicherheit < 85%). (Grundman, Pontecorvo et al. 2013), (Pontecorvo, Siderow et al. 2017) Auch erscheint die Untersuchung eines patienten-relevanten Morbiditätseindpunkts aus unserer Sicht versorgungsrelevant.</p> <p>Zum Begriff „Unklare Demenz“: Der Arzt stellt die Diagnose einer „unklaren Demenz“ entsprechend ICD10 F03. ICD10 F03 ist mit Abstand die häufigste Demenzdiagnose in der Versorgung in Deutschland. Nach Daten der GKV erhielten in rein hausärztlicher Behandlung bis zu zwei Drittel eine sonstige unspezifische Demenzdiagnose (66,9%). Bei rein fachärztlicher Behandlung lag dieser Anteil bei knapp 30% und bei ca. 17% bei gemeinsamer haus- und fachärztlicher Behandlung (Schulz et al., 2014). Neuere Daten zeigen 44% der Fälle mit unklarer Demenzdiagnose in den GKV-Daten von 2011 (Schulz et al., 2015).</p>
	<p>Änderungsvorschlag: Mit der nun vorgesehenen Erprobungsstudie soll untersucht werden, welchen Einfluss die Therapie, die auf Basis des Amyloid-PET-Befundes <u>und einer dadurch erhöhten diagnostischen Sicherheit</u> gewählt wurde, auf den Verlauf der Erkrankung hat.</p>	<p>Die nach Amyloid-PET gewählte Therapie basiert auf einer Imaging-Biomarker-gestützten und damit einer gesicherten Diagnose. Der Verweis auf „gesicherte Diagnose“ erscheint hier auch sinnvoll.</p>

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 2	<p>Nicht favorisiert. Demgegenüber erscheint uns in Variante 2 der Nachweis einer Nichtunterlegenheit des Amyloid-PET gegenüber einer Liquorpunktion zwar auch von wissenschaftlicher Relevanz. Zugleich erscheint uns aber der Nachweis einer Nichtunterlegenheit einer Amyloid-PET im Vergleich zur Liquorpunktion von gegenüber Variante 1 deutlich geringerer Versorgungsrelevanz.</p>	<p>Eine Liquorpunktion wird in der Mehrzahl der Fälle von Demenzerkrankten in der realen Versorgung nicht durchgeführt, so dass diese Fragestellung bezogen auf das Versorgungssystem für nur unter 10 % der Betroffenen relevant sein wird.</p> <p>Die durchschnittliche Quote von Liquorpunktionen in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky, Flessa et al. 2017), selbst in expliziten Diagnosestudien des DZNE werden Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht. (Jessen, Spottke et al. 2018).</p> <p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquorpunktionen (OPS 1-204.2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p> <p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere Liquorpunktionsraten aufgrund einer anderen Patientenlientel und anderer Routineabläufe erreichen. Dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>Liquorpunktionsraten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MCI oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1%. (Bohlken and Kostev 2019)</p> <p>Grundsätzlich erscheint uns auch Variante 2 operational durchführbar. Im Vergleich zu Variante 1 (Nachweis der Überlegenheit gegenüber Standard) würde bei identischem primärem Endpunkt der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Lumbalpunktion (Variante 2) eine höhere Fallzahl erfordern. Darüber hinaus erbringen Nicht-Unterlegenheitsstudien im Vergleich zu Überlegenheitsstudien Evidenz von etwas geringerer Ergebnissicherheit. Primär spricht für uns jedoch die mangelnde Relevanz für die Versorgung gegen Variante 2.</p>

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 3	Nicht favorisiert. Wissenschaftlich ist auch die Fragestellung von Variante 3 interessant. Gegenüber der Variante 2 hat Variante 3 aber eine noch geringere Versorgungsrelevanz, da hier eine Änderung der Diagnose als primärer Endpunkt angegeben wird.	<p>Anders als die patientenrelevanten Endpunkte stellt die Änderung der Diagnose nur einen Teilaspekt einer patientenrelevanten Managementänderung dar. Wenn sich zwar die Diagnose ändert, dadurch aber das Patientenmanagement nicht beeinflusst würde, wäre die Versorgungsrelevanz des Effektes gering.</p> <p>Falls als Fragestellung nicht die Änderung der Diagnose oder das Erreichen einer gesicherten Diagnose, sondern (laut §5 und § 6) der jeweilige positive prädiktive Wert im Sinne einer Diagnostikstudie betrachtet werden soll, so bleibt im Beschlussentwurf derzeit unklar, mit Bezug auf welches Referenzverfahren (Goldstandard) für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz Amyloid-PET und Lumbalpunktion miteinander zu vergleichen wären. Auch in diesem Fall sehen wir jedoch eine noch geringere Relevanz für die Versorgung als bei Variante 2.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Die in Variante 1 ausgewählte Population von Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz bei unklarer Demenzursache stellt einen wesentlichen Anteil der in der Studie zu rekrutierenden versorgungsrelevanten Population dar. Zugleich sollten aber auch Menschen mit einer Alzheimer Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit, operationalisiert als Einschätzung der Diagnostischen Sicherheit als < 85% (Grundman, Pontecorvo et al. 2013, Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) durch den behandelnden Arzt entsprechend der internationalen Literatur, eingeschlossen werden.	<p>Amyloid-PET kann zu Änderung von beidem führen, der Diagnose und der Diagnosesicherheit. Beides wiederum hat synergistische Effekte auf das Patientenmanagement.</p> <p>Auch für Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (< 85%) (Grundman, Pontecorvo et al. 2013, Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) sind durch die Amyloid-PET eine Änderung der Diagnose und des Patientenmanagements zu erwarten, die potentiell Auswirkungen auf patientenrelevante morbiditätsbezogene Endpunkte haben können. Ganz aktuell unterstreicht eine Arbeit (Nelson, Dickson et al. 2019) zur Prävalenz von etwa 10 % der Fälle mit einem klinischen Alzheimer Phänotyp, bei denen eine primäre Nicht-Alzheimer Pathologie, eine TDP43 assoziierte limbische Enzephalopathie vorliegt, die hohe Relevanz der Amyloid-PET Untersuchung für die Differenzialdiagnose auch bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Alzheimer Krankheit ohne ausreichende diagnostische Sicherheit.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Änderungsvorschlag Absatz 1:</p> <p>„... aber eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann <u>oder abgelehnt wird</u>“</p>	<p>Eine Lumbalpunktion findet in der Regelversorgung nur begrenzt statt (s. a. Begründung „Fragestellung“ Variante 2) und eine Vielzahl der Patienten lehnt sie ab.</p>
	<p>Änderungsvorschlag Absatz 2:</p> <p>Diagnostische Untersuchungen sollten nach „S3 Leitlinien“ erfolgen und nicht (wie in „TrGr“ Entwurf formuliert) auch darüber hinausgehen können.</p>	<p>Ein Behandlungsalgorithmus, der über die S3-Leitlinien hinausgehen kann wie in Variante 1 der „Tragenden Gründen“ formuliert, wird abgelehnt, da dies ggf. zu zentrum-spezifischen Effekten und zu Verzerrungen von Ergebnisse führen kann. Gemäß S3-Leitlinie ist damit auch die adäquate Schnittbildgebung enthalten“, idealerweise ein MRT mit für eine Voxel-basierte Analyse geeigneten 3D-Datensätzen (i. d. R. sollten MP-RAGE-Datensätze mit isotropen 1 mm³ Voxeln akquiriert werden).</p> <p>Die in den „Tragenden Gründen“ §3 Absatz 2 genannte Formulierung in Variante 2 & 3 wird daher favorisiert.</p>
Variante 2	<p>Nicht favorisiert. Bezogen auf Variante 2 erscheint uns die klinische Charakterisierung der Patientenstichprobe, analog wie für Variante 1 dargestellt, nachvollziehbar. Grundsätzlich erscheint uns aber die Spezifizierung der indikatorischen Liquordiagnostik nicht ausreichend abgrenzend.</p>	<p>Aus Gründen der Versorgungsrelevanz halten wir den Einschluss von Patienten, bei denen grundsätzlich eine Liquorpunktion durchgeführt werden kann und auch durchgeführt würde, das heißt inklusive vom Patienten die einer Liquorpunktion zustimmen, für weniger versorgungsrelevant, da in der realen Versorgung eine Liquorpunktion in nur unter 10 % der Fällen durchgeführt wird, so dass die Aussagen der Studie zur Nichtunterlegenheit gegenüber einer Liquorpunktion für die reale Versorgungssituation weniger aussagekräftig sind, als die Aussagen der Variante 1. Die analoge Argumentation gilt in Variante 3 bezogen auf den Einschluss der Zielpopulation.</p> <p>Die durchschnittliche Quote von Liquorpunktionen in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky, Flessa et al. 2017), selbst in expliziten Diagnosestudien des DZNE werden Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht. (Jessen, Spötke et al. 2018)</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquorpunktionen (OPS 1-204,2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p> <p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere Liquorpunktionsraten erreichen aufgrund einer anderen Patientenklientel und anderer Routineabläufe. Dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>Liquorpunktionsraten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MC) oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1% (Bohnen and Kostev 2019)</p>
Variante 3	Nicht favorisiert.	Siehe §2

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>Favorisiert. Bezogen auf Variante 1 ist (analog zu Variante 2) die Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung die Prüfindervention, die eine Diagnosesicherung/änderung, eine Änderung der Therapieentscheidung und des Patientenmanagement mit sich bringen kann. Die Intervention ist also die Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung. Die ausdrückliche Benennung der Amyloid-PET Untersuchung als Prüfindervention empfiehlt sich auch formal, da nicht zur Therapieentscheidung, sondern zur Amyloid-PET randomisiert wird.</p> <p>Der Vorschlag einer Befundung der Amyloid-PET durch ein zentrales Diagnosekomitee wie in Variante 1 dargestellt erscheint uns gut nachvollziehbar.</p> <p>Absatz 2 & 3: Die Vergleichsintervention ist die Durchführung der S3-Leitliniendiagnostik ohne Amyloid-PET Untersuchung und ohne Liquorpunktion in Variante 1</p> <p>Modifizierend für Variante 1 gehen wir davon aus, dass die Intervention mittels Amyloid-PET im Vergleich zur Vergleichsintervention der reinen S3-Leitlinien Diagnostik (ohne LP) eine an den S3-Leitlinien orientierte individuelle</p>	<p>Ein obligater formalisierter Behandlungsalgorithmus, der inhaltlich die Leitlinie abbildet, würde die Adhärenz an die Leitlinie durch das Studiendesign steigern und somit unabhängig von der Intervention zu Effekten auf patientenrelevante Outcomes führen. Solche Effekte waren aber zugleich nicht versorgungsrelevant, da die Umsetzung eines obligatorischen Behandlungsalgorithmus, der über die Vorgaben und Verpflichtungscharakter der Leitlinie hinausgeht in der Realität nicht umsetzbar erscheint. Wir empfehlen daher eine Amyloid-PET Untersuchung als Intervention mit den daran im Versorgungssystem anschließenden Maßnahmen des Managements und der Behandlung ohne Vorgabe eines Behandlungsalgorithmus über die S3-Leitlinie hinaus.</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Behandlung und Management des Patienten erfolgt. Eine darüberhinausgehende Festlegung eines diagnostischen Algorithmus, der nicht den Leitlinien entspricht, würde dem Versorgungsstandard widersprechen. Insofern ergibt sich aus Sicht der Koordinationsgruppe keine Sinnhaftigkeit der Festlegung eines zusätzlichen Behandlungsalgorithmus jenseits der existierenden Leitlinie.</p> <p>Änderungsvorschlag für Absatz 2&3: Einbau von „... gemäß S3-Leitlinie“</p>	
Variante 2-3	<p>Nicht favorisiert. Die Liquorpunktion als Vergleichsintervention in den Varianten 2 und 3 erscheint uns von wissenschaftlichem Wert, allerdings wie unter Paragraph 2 Fragestellung dargelegt von eher geringer Versorgungsrelevanz. Innerhalb der Logik der Varianten 2 und 3 ist eine einheitliche Diagnostik, Auswertung der Befunde und Liquordiagnostik notwendiger Bestandteil des Studiendesigns. Das in Variante 3 ausgeführte Design einer Durchführung sowohl einer Liquorpunktion wie einer Amyloid-PET Untersuchung mit jeweiliger Verblindung und Bestimmung der dann festgestellten Diagnoseänderung ist von akademischen Wert, hat aber praktisch nur geringe Versorgungsrelevanz.</p>	<p>In der Mehrzahl der Fälle wird eine Liquorpunktion nicht durchgeführt, da in der realen Versorgung die Häufigkeit von Liquorpunktionen selbst in fachärztlichen Praxen deutlich unter 1 % liegt (Bohlken and Kostev 2019) und selbst in ausgewiesenen Forschungseinrichtungen, wie der klinischen Plattform des DZNE im Rahmen von Beobachtungsstudien bei prodromaler und klinischer Alzheimer Krankheit eine Liquorpunktionsquote von 50 % nicht überschritten wird. Sehr hohe Liquorpunktionsquoten von tertiären Referenzzentren, die schwerpunktmäßig Patienten explizit zur Liquorpunktion überwiesen erhalten, sind nicht repräsentativ für die aktuelle und zukünftige Versorgungssituation</p>

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1 und 2	<p>Favorisiert. Der für Varianten 1 und 2 vorgeschlagene primäre Endpunkt der Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens ist von hoher Relevanz für die Patienten. Als alternativen Vorschlag schlägt die Koordinierungsgruppe als primären Endpunkt die stationäre Liegedauer im Krankenhaus vor, die wesentliche Aspekte von krankheits- und interventionsbedingten Komplikationen im Sinne von SAE kumuliert und eine hohe Teststärke aufweist.</p>	<p>In der Abwägung sehen wir für beide Endpunkte Vor- und Nachteile.</p> <p>Bezüglich der Relevanz für den Patienten mag die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens als inhaltliches Konstrukt noch überzeugender sein als die stationäre Liegedauer im Krankenhaus. Es existieren hierfür zwar validierte krankheitsspezifische Skalen, Studien akzeptabler Qualität lassen für diese Skalen jedoch Effektstärken von maximal 0.2 (Cohen's <i>d</i>) erwarten. Der Grund ist, dass die Patienten und ihre Angehörigen befragt werden müssen und dass die Antworten auch bei validierten Skalen keine optimale Reliabilität aufweisen – ggf. vorhandene Unterschiede werden nicht verlässlich erfasst. Deshalb findet aktuell in klinischen Studien die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stets nur als sekundärer Endpunkt Verwendung. Wenn in Variante 1 die Fallzahl mit $d=0.2$ auf diesen Endpunkt ausgelegt werden muss, wird sich selbst im Erfolgsfall die Frage nach der klinischen Relevanz eines ggf. nachgewiesenen Unterschiedes stellen. Legt man die Fallzahl auf größere Effekte aus, so ist die Teststärke zu gering, ein ggf. vorhandener Unterschied kann nicht nachgewiesen werden. Variante 2 (Nicht-Unterlegenheit) erfordert noch höhere Fallzahlen.</p> <p>Die stationäre Liegedauer im Krankenhaus dagegen stellt als Maß für die Morbidität ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der jedoch reliabel erfasst werden kann und nach unserer Einschätzung das größte Potential hat, als primärer Endpunkt zu belastbarer Evidenz zu führen</p>
Variante 1	<p>Absatz 2: Die für Variante 1 aufgeführten sekundären Endpunkte sind gut nachvollziehbar. Abweichend würden wir aber die Gesamtdauer der stationären Aufenthalte innerhalb der Studiendauer als primären Endpunkt, den Nachweis der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens als sekundären Endpunkt vorschlagen. Zudem erscheint neben einer Änderung der medikamentösen Therapie auch die Inanspruchnahme von Unterstützungsleistungen der Pflegekassen</p>	

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	von hoher Relevanz. Diese Argumentation gilt analog auch für Variante 2.	
Variante 3	Nicht favorisiert. Der in Variante 3 vorgeschlagene Endpunkt einer Nichtunterlegenheit der diagnostischen Sicherheit einer Amyloid-PET im Vergleich zur Liquoruntersuchung ist von wissenschaftlichem Interesse, aber wenig versorgungsrelevant. Von höherer Relevanz für die Patienten erscheint uns somit Variante 1. Darüber hinaus bleibt im Beschlussentwurf (§4 (1),(2) und §5 (1)) derzeit unklar, welches Referenzverfahren (Goldstandard) zur Bestimmung des positiven prädiktiven Wertes für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz für den Vergleich der beiden Interventionen herangezogen werden soll.	

Zu § 8 Studientyp und Beobachtungszeitraum		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>Favorisiert. Der Durchführung von Variante 1 als Erprobungsstudie in einem randomisierten kontrollierten Studiendesign stimmen wir vollständig zu, ebenso dem für alle Varianten vorgeschlagenen multizentrischen Design. Der im Absatz 2 dargestellten Verblindung von Personen die Endpunkte erheben und auswerten, stimmen wir zu. Eine Sham-PET Untersuchung erachten wir als nicht erforderlich. Dem angegebenen Zeitraum von 24 Monaten stimmen wir zu. Aber auch der Zeitraum zwischen 18 und 24 Monate für Variante 2 ist für uns gut nachvollziehbar.</p>	
Variante 3	<p>Nicht favorisiert. Die Erprobung in Variante 3 zur diagnostischen Güte der Amyloid-PET ist in sich methodisch stimmig, allerdings von geringer Versorgungsrelevanz.</p>	

Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Wir stimmen den Vorschlägen in Variante 1 zu.	

Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich am 8. August 2019 statt.

[NAME]		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.

Referenzen:

- Bohlken, J. and K. Kostev (2019). "Diagnostic Behavior for Mild Cognitive Impairment in General and Neuropsychiatric Practices in Germany." J Alzheimers Dis **68**(3): 925-930.
- Grundman, M., M. J. Pontecorvo, S. P. Salloway, P. M. Doraiswamy, A. S. Fleisher, C. H. Sadowsky, A. K. Nair, A. Siderowf, M. Lu, A. K. Arora, A. Agbulos, M. L. Flitter, M. J. Krautkramer, K. Sarsour, D. M. Skovronsky, M. A. Mintun and A. S. Group (2013). "Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline." Alzheimer Dis Assoc Disord **27**(1): 4-15.
- Jessen, F., A. Spotzke, H. Boecker, F. Brosseron, K. Buerger, C. Catak, K. Fliessbach, C. Franke, M. Fuentes, M. T. Heneka, D. Janowitz, I. Kilimann, C. Laske, F. Menne, P. Nestor, O. Peters, J. Priller, V. Pross, A. Ramirez, A. Schneider, O. Speck, E. J. Spruth, S. Teipel, R. Vukovich, C. Westerteicher, J. Wiltfang, S. Wolfsgruber, M. Wagner and E. Duzel (2018). "Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on prodementia Alzheimer's disease (DELCODE)." Alzheimers Res Ther **10**(1): 15.
- Michalowsky, B., S. Flessa, J. Hertel, O. Goetz, W. Hoffmann, S. Teipel and I. Kilimann (2017). "Cost of diagnosing dementia in a German memory clinic." Alzheimers Res Ther **9**(1): 65.
- Nelson, P. T., D. W. Dickson, J. Q. Trojanowski, C. R. Jack, P. A. Boyle, K. Arfanakis, R. Rademakers, I. Alafuzoff, J. Attems, C. Brayne, I. T. S. Coyle-Gilchrist, H. C. Chui, D. W. Fardo, M. E. Flanagan, G. Halliday, S. R. K. Hokkanen, S. Hunter, G. A. Jicha, Y. Katsumata, C. H. Kawas, C. D. Keene, G. G. Kovacs, W. A. Kukull, A. I. Levey, N. Makinejad, T. J. Montine, S. Murayama, M. E. Murray, S. Nag, R. A. Rissman, W. W. Seeley, R. A. Sperling, C. L. White III, L. Yu and J. A. Schneider (2019). "Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report." Brain **142**(6): 1503-1527.
- Pontecorvo, M. J., A. Siderowf, B. Dubois, P. M. Doraiswamy, G. B. Frisoni, M. Grundman, F. Nobili, C. H. Sadowsky, S. Salloway, A. K. Arora, A. Chevrette, W. Deberdt, G. Dell'Agnello, M. Flitter, N. Galante, M. J. Lowrey, M. Lu, A. McGeehan, M. D. Devous, Sr. and M. A. Mintun (2017). "Effectiveness of Florbetapir PET Imaging in Changing Patient Management." Dement Geriatr Cogn Disord **44**(3-4): 129-143.
- Schulz, M., Bohlken J., Hering R., Bätzing-Feigenbaum J. Diagnostische und therapeutische Leistungsdichte von neu erkrankten, zu Hause lebenden Patienten mit Demenz. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Versorgungsatlas-Bericht. Berlin, 2014.
- Schulz, M., Bohlken J., Schulz, M., Hering, R., von Stillfried, D., Bätzing-Feigenbaum, J. Medikamentöse Behandlung von Patienten mit Demenz unter besonderer Berücksichtigung regionaler Versorgungsunterschiede. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/07 Berlin, 2015.

B-9.1.1.5 Schriftliche Stellungnahme des Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:
Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie**

Zentralverband Elektrotechnik- und Elektronikindustrie (ZVEI) e.V., Fachverband Elektromedizinische Technik
12.07.2019

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die Zielsetzung des Beschlussentwurfs ist für die Koordinationsgruppe gut nachvollziehbar.	Die Einbindung der wesentlichen Stakeholder in die Ausgestaltung und Durchführung der Studie erscheint notwendig für eine erfolgreiche Durchführung einer Erprobungsstudie.

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>Favorisiert. Die Fragestellung der Variante 1 erscheint uns grundsätzlich gut nachvollziehbar.</p>	<p>Es geht um den Nachweis eines patienten-relevanten Nutzens der Amyloid-PET im Vergleich zu einer S3-Leitlinien Diagnostik ohne Amyloid-PET auf Demenz-relevante Morbiditätseindpunkte. Die Fragestellung erscheint uns versorgungsrelevant, da im aktuellen Versorgungssystem die Mehrzahl der Patienten die Diagnosen einer unklaren Demenz entsprechend ICD-10 F 03 bzw. einer Alzheimer Demenz ICD-10 F00.0 oder ICD-10 F00.1 erhalten, letztere allerdings in vielen Fällen mit einer diagnostischen Unsicherheit (diagnostischen Sicherheit < 85%). (Grundman, Pontecorvo et al. 2013), (Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) Auch erscheint die Untersuchung eines patienten-relevanten Morbiditätseindpunkts aus unserer Sicht versorgungsrelevant.</p> <p>Zum Begriff „Unklare Demenz“: Der Arzt stellt die Diagnose einer „unklaren Demenz“ entsprechend ICD10 F03. ICD10 F03 ist mit Abstand die häufigste Demenzdiagnose in der Versorgung in Deutschland. Nach Daten der GKV erhielten in rein hausärztlicher Behandlung bis zu zwei Drittel eine sonstige unspezifische Demenzdiagnose (66,9%). Bei rein fachärztlicher Behandlung lag dieser Anteil bei knapp 30% und bei ca. 17% bei gemeinsamer haus- und fachärztlicher Behandlung (Schulz et al., 2014). Neuere Daten zeigen 44% der Fälle mit unklarer Demenzdiagnose in den GKV-Daten von 2011 (Schulz et al., 2015).</p>
	<p>Änderungsvorschlag: Mit der nun vorgesehenen Erprobungsstudie soll untersucht werden, welchen Einfluss die Therapie, die auf Basis des Amyloid-PET-Befundes <u>und einer dadurch erhöhten diagnostischen Sicherheit</u> gewählt wurde, auf den Verlauf der Erkrankung hat.</p>	<p>Die nach Amyloid-PET gewählte Therapie basiert auf einer Imaging-Biomarker-gestützten und damit einer gesicherten Diagnose. Der Verweis auf „gesicherte Diagnose“ erscheint hier auch sinnvoll.</p>

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 2	<p>Nicht favorisiert. Demgegenüber erscheint uns in Variante 2 der Nachweis einer Nichtunterlegenheit des Amyloid-PET gegenüber einer Liquorpunktion zwar auch von wissenschaftlicher Relevanz. Zugleich erscheint uns aber der Nachweis einer Nichtunterlegenheit einer Amyloid-PET im Vergleich zur Liquorpunktion von gegenüber Variante 1 deutlich geringerer Versorgungsrelevanz.</p>	<p>Eine Liquorpunktion wird in der Mehrzahl der Fälle von Demenzerkrankten in der realen Versorgung nicht durchgeführt, so dass diese Fragestellung bezogen auf das Versorgungssystem für nur unter 10 % der Betroffenen relevant sein wird.</p> <p>Die durchschnittliche Quote von Liquorpunktionen in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky, Flessa et al. 2017), selbst in expliziten Diagnosestudien des DZNE werden Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht. (Jessen, Spottke et al. 2018).</p> <p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquorpunktionen (OPS 1-204.2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p> <p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere Liquorpunktionsraten aufgrund einer anderen Patientenlientel und anderer Routineabläufe erreichen. Dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>Liquorpunktionsraten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MCI oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1%. (Bohlken and Kostev 2019)</p> <p>Grundsätzlich erscheint uns auch Variante 2 operational durchführbar. Im Vergleich zu Variante 1 (Nachweis der Überlegenheit gegenüber Standard) würde bei identischem primärem Endpunkt der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Lumbalpunktion (Variante 2) eine höhere Fallzahl erfordern. Darüber hinaus erbringen Nicht-Unterlegenheitsstudien im Vergleich zu Überlegenheitsstudien Evidenz von etwas geringerer Ergebnissicherheit. Primär spricht für uns jedoch die mangelnde Relevanz für die Versorgung gegen Variante 2.</p>

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 3	Nicht favorisiert. Wissenschaftlich ist auch die Fragestellung von Variante 3 interessant. Gegenüber der Variante 2 hat Variante 3 aber eine noch geringere Versorgungsrelevanz, da hier eine Änderung der Diagnose als primärer Endpunkt angegeben wird.	<p>Anders als die patientenrelevanten Endpunkte stellt die Änderung der Diagnose nur einen Teilaspekt einer patientenrelevanten Managementänderung dar. Wenn sich zwar die Diagnose ändert, dadurch aber das Patientenmanagement nicht beeinflusst würde, wäre die Versorgungsrelevanz des Effektes gering.</p> <p>Falls als Fragestellung nicht die Änderung der Diagnose oder das Erreichen einer gesicherten Diagnose, sondern (laut §5 und § 6) der jeweilige positive prädiktive Wert im Sinne einer Diagnostikstudie betrachtet werden soll, so bleibt im Beschlussentwurf derzeit unklar, mit Bezug auf welches Referenzverfahren (Goldstandard) für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz Amyloid-PET und Lumbalpunktion miteinander zu vergleichen wären. Auch in diesem Fall sehen wir jedoch eine noch geringere Relevanz für die Versorgung als bei Variante 2.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Die in Variante 1 ausgewählte Population von Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz bei unklarer Demenzursache stellt einen wesentlichen Anteil der in der Studie zu rekrutierenden versorgungsrelevanten Population dar. Zugleich sollten aber auch Menschen mit einer Alzheimer Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit, operationalisiert als Einschätzung der Diagnostischen Sicherheit als < 85% (Grundman, Pontecorvo et al. 2013, Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) durch den behandelnden Arzt entsprechend der internationalen Literatur, eingeschlossen werden.	<p>Amyloid-PET kann zu Änderung von beidem führen, der Diagnose und der Diagnosesicherheit. Beides wiederum hat synergistische Effekte auf das Patientenmanagement.</p> <p>Auch für Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (< 85%) (Grundman, Pontecorvo et al. 2013, Pontecorvo, Siderowf et al. 2017) sind durch die Amyloid-PET eine Änderung der Diagnose und des Patientenmanagements zu erwarten, die potentiell Auswirkungen auf patientenrelevante morbiditätsbezogene Endpunkte haben können. Ganz aktuell unterstreicht eine Arbeit (Nelson, Dickson et al. 2019) zur Prävalenz von etwa 10 % der Fälle mit einem klinischen Alzheimer Phänotyp, bei denen eine primäre Nicht-Alzheimer Pathologie, eine TDP43 assoziierte limbische Enzephalopathie vorliegt, die hohe Relevanz der Amyloid-PET Untersuchung für die Differenzialdiagnose auch bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Alzheimer Krankheit ohne ausreichende diagnostische Sicherheit.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Änderungsvorschlag Absatz 1:</p> <p>„... aber eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann <u>oder abgelehnt wird</u>“</p>	<p>Eine Lumbalpunktion findet in der Regelversorgung nur begrenzt statt (s.ä. Begründung „Fragestellung“ Variante 2) und eine Vielzahl der Patienten lehnt sie ab.</p>
	<p>Änderungsvorschlag Absatz 2:</p> <p>Diagnostische Untersuchungen sollten nach „S3 Leitlinien“ erfolgen und nicht (wie in „TrGr“ Entwurf formuliert) auch darüber hinausgehen können.</p>	<p>Ein Behandlungsalgorithmus, der über die S3-Leitlinien hinausgehen kann wie in Variante 1 der „Tragenden Gründen“ formuliert, wird abgelehnt, da dies ggf. zu zentrum-spezifischen Effekten und zu Verzerrungen von Ergebnisse führen kann. Gemäß S3-Leitlinie ist damit auch die adäquate Schnittbildgebung enthalten.</p> <p>Die in den „Tragenden Gründen“ §3 Absatz 2 genannte Formulierung in Variante 2 & 3 wird daher favorisiert.</p>
Variante 2	<p>Nicht favorisiert. Bezogen auf Variante 2 erscheint uns die klinische Charakterisierung der Patientenstichprobe, analog wie für Variante 1 dargestellt, nachvollziehbar. Grundsätzlich erscheint uns aber die Spezifizierung der indikatorischen Liquordiagnostik nicht ausreichend abgrenzend.</p>	<p>Aus Gründen der Versorgungsrelevanz halten wir den Einschluss von Patienten, bei denen grundsätzlich eine Liquorpunktion durchgeführt werden kann und auch durchgeführt würde, das heißt inklusive vom Patienten die einer Liquorpunktion zustimmen, für weniger versorgungsrelevant, da in der realen Versorgung eine Liquorpunktion in nur unter 10 % der Fällen durchgeführt wird, so dass die Aussagen der Studie zur Nichtunterlegenheit gegenüber einer Liquorpunktion für die reale Versorgungssituation weniger aussagekräftig sind, als die Aussagen der Variante 1. Die analoge Argumentation gilt in Variante 3 bezogen auf den Einschluss der Zielpopulation.</p> <p>Die durchschnittliche Quote von Liquorpunktionen in deutschen Memory Kliniken liegt bei 21% (Michalowsky, Flessa et al. 2017), selbst in expliziten Diagnosestudien des DZNE werden Quoten über die DZNE-Zentren hinweg nur um ca. 50% erreicht. (Jessen, Spotke et al. 2018)</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
		<p>Eine aktuelle Recherche im DRG Browser 2019 zur Häufigkeit von lumbalen Liquorpunktionen (OPS 1-204.2) hat bei 3.993 stationären Fällen mit Demenz und anderen chronischen Störungen der Hirnfunktion (DRG B63Z) 1.304 durchgeführte Liquorpunktionen ergeben. Die damit dokumentierte Rate von 32,7% unterstützt die oben gemachten Angaben für die stationären Fälle einer Demenz.</p> <p>Zugleich gibt es Einzelzentren, die höhere Liquorpunktionsraten erreichen aufgrund einer anderen Patientenklientel und anderer Routineabläufe. Dies spiegelt aber nicht die reine Versorgungssituation wider.</p> <p>Liquorpunktionsraten in der niedergelassenen Versorgung zur Demenzabklärung liegen deutlich unter denen in der stationären Versorgung oder in Memory-Kliniken. In Facharztpraxen in Deutschland lag ausweislich der GKV-Daten die LP-Rate zur Abklärung einer kognitiven Störung (MC) oder Demenz) zwischen 2016 und 2017 deutlich unter 1%. (Bohiken and Kostev 2019)</p>
Variante 3	Nicht favorisiert.	Siehe §2.

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>Favorisiert. Bezogen auf Variante 1 ist (analog zu Variante 2) die Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung die Prüfindervention, die eine Diagnosesicherung/änderung, eine Änderung der Therapieentscheidung und des Patientenmanagement mit sich bringen kann. Die Intervention ist also die Durchführung der Amyloid-PET Untersuchung. Die ausdrückliche Benennung der Amyloid-PET Untersuchung als Prüfindervention empfiehlt sich auch formal, da nicht zur Therapieentscheidung, sondern zur Amyloid-PET randomisiert wird.</p> <p>Der Vorschlag einer Befundung der Amyloid-PET durch ein zentrales Diagnosekomitee wie in Variante 1 dargestellt erscheint uns gut nachvollziehbar.</p> <p>Absatz 2 & 3: Die Vergleichsintervention ist die Durchführung der S3-Leitliniendiagnostik ohne Amyloid-PET Untersuchung und ohne Liquorpunktion in Variante 1.</p> <p>Modifizierend für Variante 1 gehen wir davon aus, dass die Intervention mittels Amyloid-PET im Vergleich zur Vergleichsintervention der reinen S3-Leitlinien Diagnostik (ohne LP) eine an den S3-Leitlinien orientierte individuelle</p>	<p>Ein obligater formalisierter Behandlungsalgorithmus, der inhaltlich die Leitlinie abbildet, würde die Adhärenz an die Leitlinie durch das Studiendesign steigern und somit unabhängig von der Intervention zu Effekten auf patientenrelevante Outcomes führen. Solche Effekte wären aber zugleich nicht versorgungsrelevant, da die Umsetzung eines obligatorischen Behandlungsalgorithmus, der über die Vorgaben und Verpflichtungscharakter der Leitlinie hinausgeht in der Realität nicht umsetzbar erscheint. Wir empfehlen daher eine Amyloid-PET Untersuchung als Intervention mit den daran im Versorgungssystem anschließenden Maßnahmen des Managements und der Behandlung ohne Vorgabe eines Behandlungsalgorithmus über die S3-Leitlinie hinaus.</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Behandlung und Management des Patienten erfolgt. Eine darüberhinausgehende Festlegung eines diagnostischen Algorithmus, der nicht den Leitlinien entspricht, würde dem Versorgungsstandard widersprechen. Insofern ergibt sich aus Sicht der Koordinationsgruppe keine Sinnhaftigkeit der Festlegung eines zusätzlichen Behandlungsalgorithmus jenseits der existierenden Leitlinie.</p> <p>Änderungsvorschlag für Absatz 2&3: Einbau von „... gemäß S3-Leitlinie“</p>	
Variante 2-3	<p>Nicht favorisiert. Die Liquorpunktion als Vergleichsintervention in den Varianten 2 und 3 erscheint uns von wissenschaftlichem Wert, allerdings wie unter Paragraph 2 Fragestellung dargelegt von eher geringer Versorgungsrelevanz. Innerhalb der Logik der Varianten 2 und 3 ist eine einheitliche Diagnostik, Auswertung der Befunde und Liquordiagnostik notwendiger Bestandteil des Studiendesigns. Das in Variante 3 ausgeführte Design einer Durchführung sowohl einer Liquorpunktion wie einer Amyloid-PET Untersuchung mit jeweiliger Verblindung und Bestimmung der dann festgestellten Diagnoseänderung ist von akademischen Wert, hat aber praktisch nur geringe Versorgungsrelevanz.</p>	<p>In der Mehrzahl der Fälle wird eine Liquorpunktion nicht durchgeführt, da in der realen Versorgung die Häufigkeit von Liquorpunktionen selbst in fachärztlichen Praxen deutlich unter 1 % liegt (Bohlken and Kostev 2019) und selbst in ausgewiesenen Forschungseinrichtungen, wie der klinischen Plattform des DZNE im Rahmen von Beobachtungsstudien bei prodromaler und klinischer Alzheimer Krankheit eine Liquorpunktionsquote von 50 % nicht überschritten wird. Sehr hohe Liquorpunktionsquoten von tertiären Referenzzentren, die schwerpunktmäßig Patienten explizit zur Liquorpunktion überwiesen erhalten, sind nicht repräsentativ für die aktuelle und zukünftige Versorgungssituation</p>

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1 und 2	<p>Favorisiert. Der für Varianten 1 und 2 vorgeschlagene primäre Endpunkt der Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens ist von hoher Relevanz für die Patienten. Als alternativen Vorschlag schlägt die Koordinierungsgruppe als primären Endpunkt die stationäre Liegedauer im Krankenhaus vor, die wesentliche Aspekte von krankheits- und interventionsbedingten Komplikationen im Sinne von SAE kumuliert und eine hohe Teststärke aufweist.</p>	<p>In der Abwägung sehen wir für beide Endpunkte Vor- und Nachteile.</p> <p>Bezüglich der Relevanz für den Patienten mag die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens als inhaltliches Konstrukt noch überzeugender sein als die stationäre Liegedauer im Krankenhaus. Es existieren hierfür zwar validierte krankheitsspezifische Skalen, Studien akzeptabler Qualität lassen für diese Skalen jedoch Effektstärken von maximal 0.2 (Cohen's d) erwarten. Der Grund ist, dass die Patienten und ihre Angehörigen befragt werden müssen und dass die Antworten auch bei validierten Skalen keine optimale Reliabilität aufweisen – ggf. vorhandene Unterschiede werden nicht verlässlich erfasst. Deshalb findet aktuell in klinischen Studien die Fähigkeit zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stets nur als sekundärer Endpunkt Verwendung. Wenn in Variante 1 die Fallzahl mit $d=0.2$ auf diesen Endpunkt ausgelegt werden muss, wird sich selbst im Erfolgsfall die Frage nach der klinischen Relevanz eines ggf. nachgewiesenen Unterschiedes stellen. Legt man die Fallzahl auf größere Effekte aus, so ist die Teststärke zu gering, ein ggf. vorhandener Unterschied kann nicht nachgewiesen werden. Variante 2 (Nicht-Unterlegenheit) erfordert noch höhere Fallzahlen.</p> <p>Die stationäre Liegedauer im Krankenhaus dagegen stellt als Maß für die Morbidität ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der jedoch reliabel erfasst werden kann und nach unserer Einschätzung das größte Potential hat, als primärer Endpunkt zu belastbarer Evidenz zu führen.</p>
Variante 1	<p>Absatz 2: Die für Variante 1 aufgeführten sekundären Endpunkte sind gut nachvollziehbar. Abweichend würden wir aber die Gesamtdauer der stationären Aufenthalte innerhalb der Studiendauer als primären Endpunkt, den Nachweis der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens als sekundären Endpunkt vorschlagen. Zudem erscheint neben einer Änderung der medikamentösen Therapie auch die Inanspruchnahme von Unterstützungsleistungen der Pflegekassen</p>	

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	von hoher Relevanz. Diese Argumentation gilt analog auch für Variante 2.	
Variante 3	Nicht favorisiert. Der in Variante 3 vorgeschlagene Endpunkt einer Nichtunterlegenheit der diagnostischen Sicherheit einer Amyloid-PET im Vergleich zur Liquoruntersuchung ist von wissenschaftlichem Interesse, aber wenig versorgungsrelevant. Von höherer Relevanz für die Patienten erscheint uns somit Variante 1. Darüber hinaus bleibt im Beschlussentwurf (§4 (1),(2) und §5 (1)) derzeit unklar, welches Referenzverfahren (Goldstandard) zur Bestimmung des positiven prädiktiven Wertes für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz für den Vergleich der beiden Interventionen herangezogen werden soll.	

Zu § 8 Studientyp und Beobachtungszeitraum		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>Favorisiert. Der Durchführung von Variante 1 als Erprobungsstudie in einem randomisierten kontrollierten Studiendesign stimmen wir vollständig zu, ebenso dem für alle Varianten vorgeschlagenen multizentrischen Design. Der im Absatz 2 dargestellten Verblindung von Personen die Endpunkte erheben und auswerten, stimmen wir zu. Eine Sham-PET Untersuchung erachten wir als nicht erforderlich. Dem angegebenen Zeitraum von 24 Monaten stimmen wir zu. Aber auch der Zeitraum zwischen 18 und 24 Monate für Variante 2 ist für uns gut nachvollziehbar.</p>	
Variante 3	<p>Nicht favorisiert. Die Erprobung in Variante 3 zur diagnostischen Güte der Amyloid-PET ist in sich methodisch stimmig, allerdings von geringer Versorgungsrelevanz.</p>	

Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Favorisiert. Wir stimmen den Vorschlägen in Variante 1 zu.	

Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich am 8. August 2019 statt.

Zentralverband Elektrotechnik- und Elektronikindustrie (ZVEI) e.V., Fachverband Elektromedizinische Technik		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.

Referenzen:

- Bohlken, J. and K. Kostev (2019). "Diagnostic Behavior for Mild Cognitive Impairment in General and Neuropsychiatric Practices in Germany." J Alzheimers Dis **68**(3): 925-930.
- Grundman, M., M. J. Pontecorvo, S. P. Salloway, P. M. Doraiswamy, A. S. Fleisher, C. H. Sadowsky, A. K. Nair, A. Siderowf, M. Lu, A. K. Arora, A. Agbulos, M. L. Flitter, M. J. Krautkramer, K. Sarsour, D. M. Skovronsky, M. A. Mintun and A. S. Group (2013). "Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline." Alzheimer Dis Assoc Disord **27**(1): 4-15.
- Jessen, F., A. Spottko, H. Boecker, F. Brosseron, K. Buerger, C. Catak, K. Fliessbach, C. Franke, M. Fuentes, M. T. Heneka, D. Janowitz, I. Kilimann, C. Laske, F. Menne, P. Nestor, O. Peters, J. Priller, V. Pross, A. Ramirez, A. Schneider, O. Speck, E. J. Spruth, S. Teipel, R. Vukovich, C. Westerteicher, J. Wiltfang, S. Wolfgruber, M. Wagner and E. Duzel (2018). "Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on prodementia Alzheimer's disease (DELCODE)." Alzheimers Res Ther **10**(1): 15.
- Michalowsky, B., S. Flessa, J. Hertel, O. Goetz, W. Hoffmann, S. Teipel and I. Kilimann (2017). "Cost of diagnosing dementia in a German memory clinic." Alzheimers Res Ther **9**(1): 65.
- Nelson, P. T., D. W. Dickson, J. Q. Trojanowski, C. R. Jack, P. A. Boyle, K. Arfanakis, R. Rademakers, I. Alafuzoff, J. Attems, C. Brayne, I. T. S. Coyle-Gilchrist, H. C. Chui, D. W. Fardo, M. E. Flanagan, G. Halliday, S. R. K. Hokkanen, S. Hunter, G. A. Jicha, Y. Katsumata, C. H. Kawas, C. D. Keene, G. G. Kovacs, W. A. Kukull, A. I. Levey, N. Makinejad, T. J. Montine, S. Murayama, M. E. Murray, S. Nag, R. A. Rissman, W. W. Seeley, R. A. Sperling, C. L. White III, L. Yu and J. A. Schneider (2019). "Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report." Brain **142**(6): 1503-1527.
- Pontecorvo, M. J., A. Siderowf, B. Dubois, P. M. Doraiswamy, G. B. Frisoni, M. Grundman, F. Nobili, C. H. Sadowsky, S. Salloway, A. K. Arora, A. Chevrette, W. Deberdt, G. Dell'Agnello, M. Flitter, N. Galante, M. J. Lowrey, M. Lu, A. McGeehan, M. D. Devous, Sr. and M. A. Mintun (2017). "Effectiveness of Florbetapir PET Imaging in Changing Patient Management." Dement Geriatr Cogn Disord **44**(3-4): 129-143.
- Schulz, M., Bohlken J., Hering R., Bätzing-Feigenbaum J. Diagnostische und therapeutische Leistungsdichte von neu erkrankten, zu Hause lebenden Patienten mit Demenz. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht. Berlin, 2014
- Schulz, M., Bohlken J., Schulz, M., Hering, R., von Stillfried, D., Bätzing-Feigenbaum, J. Medikamentöse Behandlung von Patienten mit Demenz unter besonderer Berücksichtigung regionaler Versorgungsunterschiede. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/07 Berlin, 2015.

B-9.1.2 Schriftliche Stellungnahme Strahlenschutzkommission



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:
 Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

Strahlenschutzkommission (SSK)
10. Juli 2019

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Auf eine Stellungnahme wird verzichtet.	<p>Da hier nur die Eckpunkte der Studie skizzenartig festgelegt sind, nicht aber ein konkretes Studienprotokoll vorliegt, ist auch keine konkrete Stellungnahme zu Studiendetails möglich. Grundsätzlich ist es zu begrüßen, dass eine klinische Erprobungsstudie durchgeführt wird mit dem Ziel der Anerkennung der klinischen Notwendigkeit der Amyloid – PET durch den GBA.</p> <p>Sobald die Eckpunkte der klinischen Erprobungsstudie bekannt sind, ist jedoch zu prüfen, ob es sich um eine Anwendung zum Zweck der medizinischen Forschung handelt, die nach § 31 StrlSchG genehmigungspflichtig wäre.</p>

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		



Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		

Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht		

Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich am 8. August 2019 statt.

Strahlenschutzorganisation (SSK)		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Wir nehmen nicht teil.

B-9.1.3 Schriftliche Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:
Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

DGPPN
10.07.2019

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante1: wird nicht unterstützt	Eine Überlegenheitsanalyse in Bezug auf Kognition als zentralen Endpunkt ist nicht zielführend, da es sich um ein diagnostisches und nicht um ein therapeutisches Verfahren handelt. Der potentielle Effekt auf das Management von Patienten ist weiter gefasst als Kognition. Es geht z.B. um versorgungsbezogene Maßnahmen, Funktionalität, die Vermeidung von Nebenwirkungen, Effekte auf psychische Lebensqualität, Ressourcenverbrauch etc.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante2: wird unterstützt	Die Effekte auf die Versorgung und patientenrelevante Endpunkte, auch i.S. von Versorgungsmaßnahmen, sind bedeutsam und rechtfertigen im Fall nachweisbarer Effekte die aufwändigere Diagnostik. Die Anwendung von PET in der Versorgung bei Patienten, die nicht für eine Liquordiagnostik in Frage kommen, ist höchst relevant. S. zusätzlich Kommentar oben.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 3: wird nicht unterstützt	Ein direkter Vergleich von Liquor- und PET-Diagnostik ist nicht sinnvoll, da die Verfahren sehr unterschiedlich verfügbar sind und unterschiedliche Preise haben. In der Versorgungspraxis wird sich der Zugang und die Anwendbarkeit von PET-Diagnostik und zur Liquordiagnostik deutlich unterscheiden.

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 1: wird unterstützt	Die klinisch relevante Frage ist, ob die Amyloid-Diagnostik einen Effekt auf das Management von Demenzpatienten hat und auf relevante Endpunkte in der klinischen Praxis. Ist ein Amyloid-PET bei Patienten sinnvoll, die keine Liquordiagnostik bekommen können oder ablehnen. Dies ist die relevante Frage der Studie.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 2: wird nicht unterstützt	Ziel sollte Sicht der Vergleich von PET und Liquor sein, da PET insbesondere für die Patienten in der Versorgungspraxis relevant ist, die keine Liquordiagnostik erhalten können oder diese ablehnen.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 3: wird nicht unterstützt	Ein direkter Vergleich von Amyloid-PET und Liquor i.S. einer randomisierten Zuteilung ist aus Versorgungsperspektive nicht sinnvoll, da die Zugänge und die Verfügbarkeit sehr unterschiedlich sind. Die Untersuchung eines „added benefit“ von PET bei Patienten, die eine Liquordiagnostik bekommen, ist aus Versorgungssicht eine wenig relevante Fragestellung, da sie nur sehr wenige Patienten mit unklarer Liquorbefundlage und potentiell Zugang zum PET betreffen würde. Sie geht an der Frage der Rolle von Amyloid-PET in der Diagnostik von Demenzen, insbesondere bei den Patienten, die keine Liquordiagnostik erhalten können oder ablehnen, vorbei.

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 1: wird unterstützt	Entsprechend dem Kommentar zur Population ist die Untersuchung des Amyloid-PET in der Diagnostik von den Patienten mit Demenz sinnvoll, die keine Liquordiagnostik erhalten können oder ablehnen. Daher sollte in dieser Population verglichen, welche Effekte die Anwendung von Amyloid-PET im Vergleich zu keiner Anwendung hat. Eine Vorabfestlegung der Therapieoptionen erscheint nicht unbedingt erforderlich, die Therapieentscheidung des Arztes nach der Diagnostik kann auch relevanter Endpunkt sein.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 2: wird nicht unterstützt	Der Vergleich von Amyloid-PET und Liquordiagnostik erscheint aus der Sicht der Versorgung nicht sinnvoll, da die Zugänge und die Verfügbarkeit beider Verfahren sehr unterschiedlich sind.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 3: wird nicht unterstützt	Die zusätzliche Durchführung von Amyloid-PET zur Liquordiagnostik ist nicht sinnvoll, da sie die Versorgungsrealität nicht abbildet.

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 1: wird in Teilen unterstützt	Als wesentliche Endpunkte werden Alltagsfunktionalität, Kognition und Lebensqualität vorgeschlagen, zusätzliche Endpunkte sollten Medikamentennebenwirkungen, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, subjektives Krankheitserleben und Angehörigengesundheit sein.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 2: wird unterstützt	S. Kommentar oben
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 3: wird nicht unterstützt	Die Endpunkte von Variante 3 haben keine patientenbezogene Nutzensaussage.

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 1: wird unterstützt	Ein RCT wird unterstützt. eine Sham-PET Untersuchung spiegelt nicht die Versorgung mit oder ohne PET wider und wird als nicht erforderlich betrachtet. Ein Zeitraum von 24 Monaten wird als sinnvoll angesehen.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 2: wird nicht unterstützt	Der Ansatz von Variante 2 (Amyloid-PET gegen Liquordiagnostik) wird als nicht sinnvoll angesehen.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 3: wird nicht unterstützt	Variante 3 wird als nicht sinnvoll erachtet.

Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 1: wird unterstützt	Die Berechnung erscheint angemessen, muss aber noch im Detail kalkuliert werden.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 2: wird nicht unterstützt	
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Variante 3: wird nicht unterstützt	

Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich am 8. August 2019 statt.

DGPPN		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

B-9.1.4 Schriftliche Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:
 Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN e.V.)
11.07.2019

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Keine Änderungswünsche	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Variante 1 stellt eine für die Versorgungsrealität sehr relevante Studie dar.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
Variante 2	Variante 2 stellt eine wissenschaftlich hoch spannende Studie dar, für die Versorgungsrealität würden die Ergebnisse allerdings keine relevanten Änderungen bedingen, zumal die Nicht-Unterlegenheit der einen oder anderen Untersuchungsmethode aktuell schon kaum in Zweifel gezogen wird. Sollte das Ziel einer Nicht-Unterlegenheit der Amyloid-PET bewiesen werden, würde auf dem Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots weiterhin die Liquordiagnostik bevorzugt werden müssen.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 3	Variante 3 stellt eine wissenschaftlich hoch spannende Studie dar, für die Versorgungsrealität würden die Ergebnisse allerdings keine relevanten Änderungen bedingen, zumal die Nicht-Unterlegenheit der einen oder anderen Untersuchungsmethode aktuell schon kaum in Zweifel gezogen wird. Sollte das Ziel einer Nicht-Unterlegenheit der Amyloid-PET bewiesen werden, würde auf dem Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots weiterhin die Liquordiagnostik bevorzugt werden müssen.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Anstelle von „eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann“ besser „eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt wurde.“	Die Population wird u. a. dadurch beschrieben, dass „eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann.“ Auch wenn es einige Kontraindikationen und Gründe gibt, dass eine Liquorpunktion nicht durchgeführt werden kann, so wird es in dieser Formulierung zu Rekrutierungsproblemen kommen, da bei strenger Auslegung dieser Formulierung ein Einschlusskriterium sein müsste, dass eine Liquorpunktion kontraindiziert ist. Bevorzugen wäre aus unserer Sicht die Formulierung „eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt wurde.“ Dies würde die Versorgungsrealität besser abbilden, da sehr häufig die Liquordiagnostik zwar durchgeführt werden könnte, es in letzter Instanz aus den verschiedensten Gründen aber dann doch nicht erfolgt.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Siehe Stellungnahme zu §2	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
Variante 2	Siehe Stellungnahme zu §2	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
Variante 3	Siehe Stellungnahme zu §2	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Der primäre Endpunkt sollte dahingehend geändert werden, dass sowohl Nutzen einer indizierten Therapie als auch das Vermeiden einer nicht indizierten Therapie abbildet. Die sekundären Endpunkte „Gesamtdauer stationärer Aufenthalte innerhalb eines Jahres“ wäre dafür gut geeignet.	Im Dokument „Tragende Gründe“ unter Punkt 2.1 wird bezüglich Variante 1 die treffende Aussage gemacht, dass die Erprobungsstudie patientenrelevante Vorteile untersuchen soll. Ein solcher Vorteil wird u.a. dadurch definiert, dass bei fehlendem Amyloid-Nachweis, therapeutische Optionen unterlassen werden. Diese Unterlassung könnte als Vorteil für den Patienten bedeuteten, dass z.B. Nebenwirkungen ausbleiben. Dieser Vorteil würde sich in der aktuellen Version des primären Endpunktes kaum darstellen. Ferner ist davon auszugehen, dass auch Patienten mit nicht-gesicherter Alzheimer-Demenz Antidementiva einnehmen. Der Unterschied (Effektstärke) zwischen den Gruppen ist damit in deutlich geringerer Ausprägung zu erwarten, als dies für die entsprechenden Zulassungsstudien (Verum vs. Placebo) der Fall war.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Beobachtungszeitraum ändern auf 18 bzw. 12 Monate.	Sollte der Endpunkt wie oben empfohlen geändert werden, wäre ein Beobachtungszeitraum von 18 Monaten ausreichend. Sollte der Endpunkt so beibehalten werden, wie bisher angegeben, wäre ein Beobachtungszeitraum von 12 Monaten zu bevorzugen, dies würde den RCTs zu den Acetylcholinesterase-Hemmern entsprechend.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 6 Studententyp und Beobachtungszeitraum		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
Bitte geben Sie an, auf welche Variante sich Ihre Stellungnahme bezieht	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich am 8. August 2019 statt.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN e.V.)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN e.V.)		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen möglicherweise teil, ein Alternativtermin würde eine Teilnahme wahrscheinlicher machen.
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

B-9.1.5 Schriftliche Stellungnahme Hirnliga e.V.



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:
Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

Hirnliga e.V.
12.07.2019

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Kein Änderungsvorschlag	entfällt

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1:	<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob durch die zusätzlich zu einer nichtinvasiven fachärztlichen neurologischen Differentialdiagnostik durchgeführte Amyloid-PET bei Patientinnen und Patienten mit einer Demenz, deren Ätiologie nach Durchführung der nichtinvasiven Differentialdiagnostik nicht geklärt werden konnte, im Vergleich zu einer konventionell durchgeführten nichtinvasiven Differentialdiagnostik einen patientenrelevanten Nutzen in Bezug auf die demenzbezogene Morbidität zeigt.</p>	<p>Die Differentialdiagnostik wird nicht ausschließlich durch Neurologen erbracht, deswegen sollte auf die fachärztliche Spezifikation verzichtet werden. Alternativ müssen alle Facharztrichtungen benannt werden, die die Differentialdiagnostik durchführen.</p> <p>Da die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass der Bezug zur demenzbezogenen Morbidität nicht zweifelsfrei hergestellt werden kann, sollte auf den Zusatz „in Bezug auf die demenzbezogene Morbidität“ verzichtet werden oder alternativ bereits die Wahrscheinlichkeit, dass der Bezug zur demenzbezogenen Morbidität besteht, anerkannt werden.</p>

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 2:	<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob sich bei Patientinnen und Patienten mit einer nicht näher bezeichneten Demenz oder mit einer Alzheimer-Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (Population) durch die zusätzlich zu einer Basisdiagnostik durchgeführte Amyloid-PET (Intervention) im Vergleich zu einer zusätzlich zur Basisdiagnostik durchgeführten Liquordiagnostik mit Bestimmung von A-beta 1-40, A-beta 1-42, total-Tau, phosho-Tau und NFL Neurodegenerationsmarkern (Vergleichsintervention) patientenrelevante Endpunkte so beeinflusst werden können, dass der Schluss auf einen therapeutischen patientenrelevanten Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>Die zu bestimmenden Neurodegenerationsmarker im Liquor müssen festgelegt werden. Vorschlag: Es sollten A-beta 1-40, A-beta 1-42, total-Tau, phosho-Tau und NFL bestimmt werden</p> <p>Es sollte wie in Variante 1 patientenrelevanter Nutzen, an Stelle von therapeutischem Nutzen geprüft werden</p>

Zu § 2 Fragestellung		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 3:	Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob sich bei Patientinnen und Patienten mit einer nicht näher bezeichneten Demenz oder mit einer Alzheimer-Demenz ohne hinreichende Diagnosesicherheit (Population) die Diagnose einer Alzheimer-Demenz durch die zusätzlich zu einer Basisdiagnostik durchgeführte Amyloid-PET (Intervention) nicht wesentlich schlechter als durch eine zusätzlich zur Basisdiagnostik durchgeführte Liquordiagnostik (Vergleichsintervention) mit Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern sichern lässt (Outcome).	Die Variante 3 sollte in Ganze gestrichen werden, weil sie keinen Vorteil gegenüber der Variante 2 hat und zusätzlich eine Operationalisierung von „nicht wesentlich schlechter“ unmöglich erscheint. Bei Fortbestand der Variante muss geklärt sein, was als wesentlich schlechter zu bezeichnen ist und darüber hinaus die Spezifikation der Neurodegenerationsparameter wie unter Variante 2 beschrieben erfolgen.

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten, bei denen eine leichte kognitive Störung oder eine leichte-bis mittelschwere Demenz diagnostiziert wurde, deren Ätiologie im Rahmen der nichtinvasiven fachärztlich neurologischen, differenzialdiagnostischen Abklärung nicht geklärt werden konnte, bei denen jedoch im Hinblick auf die Therapie das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz Erkrankung geklärt werden sollte, aber eine Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann. Die fachärztliche Differenzialdiagnostik soll mindestens Eigen- und Fremdanamnese, körperliche Untersuchung, kognitive Screeningtestung (z.B. CERAD-Testbatterie), Blutuntersuchung sowie strukturelle cerebrale Bildgebung umfassen.</p>	<p>Die zu untersuchenden syndromalen Stadien der Alzheimererkrankung sind analog zur DSM-V Klassifikation „minor oder major neurocognitive deficit due to AD“. In den frühen Stadien der symptomatischen Phase der Alzheimererkrankung bringt die Biomarkerdiagnostik einen Nutzen. Mittelschwere Demenzen können mittels klinischer Diagnostik hinreichend sicher einer Ätiologie zugeordnet werden.</p> <p>Die kognitive Screeningtestung ist zu definieren und muss hinreichend sensitiv sein, um auch leichte kognitive Störungen zu erfassen. Die alleinige Verwendung z.B. eine MMSE ist nicht hinreichend. Empfohlen wird eine Testbatterie z.B. der CERAD.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 2:	<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Störung oder leicht- bis mittelgradigem Demenzsyndrom, bei denen nach einer durchgeführten Basisdiagnostik eine</p> <ul style="list-style-type: none"> - nicht näher bezeichnete kognitive Störung oder Demenz oder - eine Alzheimer-Demenz <p>Erkrankung ohne hinreichende Diagnosesicherheit diagnostiziert wurde und bei denen zur weiteren ätiologischen Abklärung die Indikation für eine Liquordiagnostik mit Bestimmung von Neurodegenerationsmarkern vorliegt</p> <p>Dabei ist durch die unabhängige wissenschaftliche Institution einheitlich festzulegen, nach welchen Kriterien die Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu einem Schweregrad der Demenz erfolgt und wie die Begrifflichkeit „ohne</p>	<p>Die Begründung für die Änderungen ergibt sich aus den zuvor gegebenen Begründungen.</p>

Zu § 3 Population		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	hinreichende Diagnosesicherheit! operationalisiert wird.	
Variante 3	Änderungsvorschläge identisch zu Variante 2	Begründung wie bei Variante 2

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Die Prüfindervention ist die auf der zusätzlich zur nichtinvasiven fachärztlich neurologischen Abklärung durchgeführten Amyloid-PET basierende Therapieentscheidung. Die Befundung der Amyloid-PET erfolgt zentral durch ein Diagnosekomitee, das aus mindestens zwei Fachärztinnen oder Fachärzten für Nuklearmedizin besteht, die eine vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigte Auswerterschulung erfolgreich absolviert haben. Die Vergleichsintervention ist die auf der nichtinvasiven fachärztlich neurologischen Diagnostik basierende Therapieentscheidung.	Begründung siehe oben
Variante 2	Kein Änderungsvorschlag	entfällt

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 3	Kein Änderungsvorschlag	entfällt

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Kein Änderungsvorschlag	Entfällt

Zu § 5 Endpunkte		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 2	Kein Änderungsvorschlag	erfällt
Variante 3	Es wird vorgeschlagen die Variante 3 ersatzlos zu streichen	Begründung siehe oben. Es wird angezweifelt, dass „nicht wesentlich schlechter“ operationalisiert werden kann.

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Kein Änderungsvorschlag	entfällt
Variante 2	Kein Änderungsvorschlag	entfällt
Variante 3	Es wird vorgeschlagen die Variante 3 ersatzlos zu streichen	Begründung siehe oben

Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität		
	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante 1	Kein Änderungsvorschlag	Entfällt
Variante 2	Kein Änderungsvorschlag	Entfällt
Variante 3	Kein Änderungsvorschlag	Entfällt

Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich am 8. August 2019 statt.

Hirnliga e.V.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

B-9.2 Mündliche Stellungnahmen

B-9.2.1 Wortprotokoll der Anhörung

Wortprotokoll



einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie

Vom 8. August 2019

Vorsitzende	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	11:03 Uhr
Ende:	12:07 Uhr
Ort:	Geschäftsstelle des G-BA Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Angemeldeter Teilnehmer für GE Healthcare GmbH

Dr. Thomas Krüwel, Segment Manager Molekulare Bildgebung DACH

Angemeldeter Teilnehmer für GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Thomas Forst, Manager/Prokurist

Angemeldete Teilnehmer für GE Healthcare GmbH als weitere Sachverständige

Prof. Dr. Harald Binder (**Institute of Medical Biometry and Statistics (IMBS)**, **Institutsleitung**)

Prof. Dr. Stefan Teipel (**Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE)**, **Leiter AG Klinische Demenzforschung**)

Prof. Dr. Wolfgang Mohnike (**Verein zur Förderung und Verbreitung der Positronen-Emissions-Tomographie e. V. (PET e. V.)**, **ärztlicher Direktor**)

Dr. Konrad Mohnike (**Diagnostisch Therapeutisches Zentrum (DTZ)**, **Leiter Diagnostik**)

Angemeldete Teilnehmer für Life Molecular Imaging GmbH

Dr. Ludger Dinkelborg, Geschäftsführer

Dr. Norman Koglin, Klinische Forschung & Entwicklung

Angemeldete Teilnehmer für den Zentralverband Elektrotechnik- und Elektronikindustrie e. V. (ZVEI)

Frank Ruhnau, Marketing Manager

Andreas Bätzel, Referent Gesundheitsmarkt (nicht anwesend)

Angemeldeter Teilnehmer für die Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)

Prof. Dr. Marc Schlamann, Vorstand DRG

Angemeldeter Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e. V. (DGNR)

Prof. Dr. Horst Urbach, Präsident DGNR

Angemeldeter Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Prof. Dr. Bernd Joachim Krause, Präsident der DGN

Angemeldeter Teilnehmer für die Hirnliga e. V.

Prof. Dr. Oliver Peters, Vorstand Hirnliga (nicht anwesend)

Angemeldeter Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Prof. Dr. Frank Jessen, Vorstandsmitglied DGPPN

Beginn der Anhörung: 11:03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Meine Herren! Ich darf Sie im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung zur Anhörung zu unserem Erprobungsvorhaben Amyloid-PET hier begrüßen. Ich hoffe, Sie haben meine kleine Spitze bemerkt. Vielen Dank, dass Sie von der Möglichkeit der mündlichen Stellungnahme hier Gebrauch machen.

Erlauben Sie mir, bevor ich Sie namentlich begrüße, ein paar kurze Vorbemerkungen. Von dieser Anhörung wird ein Wortprotokoll erstellt. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind, wenn nicht, wäre jetzt die Chance, zu widersprechen. – Wenn das nicht der Fall ist, dann würde ich Sie vor allem bezüglich des Wortprotokolls bitten, vor einem Redebeitrag jeweils Ihren Namen und die durch Sie vertretene Fachgesellschaft bzw. Gruppierung oder Institution zu nennen; das erleichtert das Leben für unsere Stenografin sehr. Ich würde Sie auch bitten, immer das Mikrofon zu benutzen. Da Sie doch recht viele sind, ist das mit den Namen ziemlich wichtig.

Die weitere Vorbemerkung ist, dass wir uns für die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen bedanken. Ich kann Ihnen an dieser Stelle versichern, dass sie von den hier Anwesenden und Beteiligten sowohl gelesen als auch schon gewürdigt worden sind, was ein kleiner Hinweis dafür ist, dass Sie jetzt nicht im Einzelnen die schriftliche Stellungnahme hier wiedergeben müssen. Ansonsten machen wir das üblicherweise so, dass ich Ihnen die Möglichkeit einer mündlichen Stellungnahme einräume und wir anschließend die Runde eröffnen für Fragen seitens der Bänke. – Das wäre das Vorgehen.

Dann würde ich Sie jetzt begrüßen. Ich fange an mit der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, DGPPN, Herrn Professor Jessen. Herr Professor Peters von der Hirnliga ist in der Anreise, fehlt leider noch. Dann geht es weiter mit Herrn Professor Krause für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, vertreten durch Herrn Professor Urbach, der Deutschen Röntgengesellschaft, Herrn Professor Schlamann. Life Molecular Imaging ist vertreten durch Herrn Dr. Dinkelborg und Herrn Dr. Koglin. Für GE Healthcare GmbH sind Herr Dr. Krüwel und Herr Forst da, Herr Professor Binder für das Institut für medizinische Biometrie und Statistik, Herr Professor Teipel für das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, für PET e. V. Professor Wolfgang Mohnike, für das Diagnostisch Therapeutische Zentrum Herr Dr. Konrad Mohnike, für den Zentralverband Elektrotechnik- und Elektronikindustrie Herrn Ruhau. Herr Bätzel ist nicht anwesend. – Vielen Dank. Habe ich irgendjemanden übersehen, falsch ausgesprochen oder vergessen? – Wenn das nicht der Fall sein sollte, können wir starten. Üblicherweise fangen wir mit den Fachgesellschaften an. – Wer möchte mit einer Stellungnahme beginnen? – Herr Professor Krause.

Herr Prof. Dr. Krause (DGN): Zuerst vielen Dank auch im Namen des gesamten Konsortiums für diese sehr zielführende und konstruktive Zusammenarbeit. Die Idee mit dem Konsortium, das einen relevanten Anteil von Versorgungsaspekten repräsentiert, war uns ein Anliegen. Wir haben uns in dem ganzen Prozess gemeinsam Gedanken gemacht. Wir begrüßen es sehr, dass auch von Ihrer Seite sehr viel Input in die gesamte Diskussion kam. Wir haben verschiedene Fragen besprochen: zur Evidenz, des statistischen Designs, zu einer Anzahl von Zentren, die solch eine Studie realisieren können. All das haben wir gemeinsam zusammengetragen. Wir sind der Auffassung, dass wir bei dieser aktuellen Beantragung einer

Erprobung ein technisches Verfahren haben mit einem Potenzial und auch einer Perspektive für eine verbesserte Versorgung für die Patientinnen und Patienten mit unklarer Diagnose einer Demenz, die davon profitieren können. Noch einmal im Namen des Konsortiums dafür vielen Dank.

Die entsprechende Stellungnahme haben wir eingegeben; ich hatte Sie so verstanden, dass wir das jetzt nicht im Detail durchgehen müssen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Selbstverständlich haben Sie die Möglichkeit, bestimmte Punkte jetzt hervorzuheben, aber nicht die gesamte Stellungnahme.

Herr Prof. Dr. Krause (DGN): Ich denke, das haben wir im Detail ausgeführt. Noch einmal für die jetzige Diskussion, für die Tragenden Gründe und die Möglichkeit der Stellungnahme vielen Dank. Wir haben versucht, das differenziert anzugehen. Sie merken, dass wir uns zu den Varianten 1, 2 und 3 sehr viele Gedanken gemacht haben, sie in verschiedene Richtungen bewertet haben. Grundsätzlich – da besteht Konsens – sind alle drei Varianten mögliche Studiendesigns. Je nachdem, welchen Schwerpunkt man einnimmt, ist die eine oder andere vielleicht ein wenig präferabler. Wir sind gemeinsam davon ausgegangen, dass die Versorgungsrelevanz im Vordergrund der Betrachtung stehen sollte; denn da gibt es ein Thema. Die meisten von uns sind wissenschaftlich orientiert, aber für eine solche Studie sollte der Versorgungsaspekt entsprechend gewürdigt werden; das haben wir in der entsprechenden Stellungnahme auch ausgeführt. Aber nochmals: Grundsätzlich sind alle drei Designs Möglichkeiten für Studien, die auf jeden Fall sehr relevante Daten generieren werden. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Krause. – Wer möchte fortfahren? – Herr Professor Jessen.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Ich bin seit vielen Jahren mit Alzheimerpatienten und auch mit der Alzheimerforschung betraut, auch im Sinne von Leitlinienentwicklung, Versorgungsforschung. Ich freue mich sehr, dass der G-BA diese Initiative unterstützt und fortsetzt. Ich glaube, hier liegt eine erhebliche Chance, die unzulängliche Versorgung von Demenzkranken zu verbessern. Wir wissen, dass die diagnostische Qualität äußerst mangelhaft ist, was zu Fehlbehandlungen führt, teilweise zu Verschleppungen von Diagnostik mit vielen Problemen, die in Deutschland und auch im internationalen Kontext in Studien schon nachgewiesen werden konnten. Insofern denke ich, dass man hier weit nach vorne kommen kann. Ich persönlich und auch für die Gesellschaft würde den Versorgungsaspekt, sprich: die Variante 1, als wesentlich ansehen; denn letztendlich soll es darum gehen, dass die Patienten durch eine verbesserte Diagnostik einen Nutzen haben. In dieser Studie soll es meiner Meinung nach nicht darum gehen, diagnostische Verfahren im akademischen Sinn gegeneinander zu bewerten.

Ansonsten finde ich das, was hier auf dem Weg ist, ein sehr vielversprechendes und für Deutschland äußerst wertvolles Projekt. – Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich mache vielleicht kurz darauf aufmerksam, dass wir durchaus differente Vorschläge in das Stellungnahmeverfahren gegeben haben. Vielleicht gibt es noch eine Bezugnahme. – Wer möchte fortfahren? – Herr Professor Teipel.

Herr Prof. Dr. Teipel (DZNE): Im Grunde Bezug nehmend auf das, was Herr Krause und was Herr Jessen gesagt haben: Nach meinem Verständnis sind alle drei Varianten grundsätzlich operational durchführbar. Das ist eine gute Basis. Wenn man sich dann die Frage stellt: „Wo möchten wir mit einer solchen Studie hin?“, dann ist aus der Sicht des DZNE und auch aus meiner Sicht als Mitglied der Amyloid-PET-Gruppe erneut der Punkt entscheidend, dass die Variante 1 eben eine klare Versorgungsrelevanz aufweist, weil sie patientenrelevante Endpunkte betrachtet, während wir uns in den beiden anderen Varianten die Frage gestellt haben: Möchten wir jetzt wirklich Liquor durch Amyloid-PET ersetzen?

Ich würde als Psychiater, der ähnlich wie die Abteilung von Herrn Jessen sehr viele Liquorpunktionen durchführt, sagen: Wenn ein Patient eine Liquorpunktion bekommen kann und sie dann auch will, dann ist das sicherlich eine sehr gute Diagnostik und muss aus unserer Sicht nicht durch Amyloid-PET ersetzt werden.

Nur haben wir in Deutschland die Situation, dass insgesamt unter 50 Prozent der Patienten in der realen Versorgung eine Demenzdiagnose bekommen; da reden wir noch gar nicht von einer Alzheimerdiagnose. 50 Prozent der Patienten, die ihre Angehörigen nicht mehr erkennen, die zum Teil eigentlich gar nicht mehr Auto fahren dürften, bekommen die Diagnose einer Demenz. Von denen bekommt dann die Mehrzahl die Diagnose einer unklaren Demenz. Das ist die Versorgungsrealität. Wenn von dieser Gruppe von Patienten jemand eine Liquorpunktion bekommt, dann sind das weit unter 10 Prozent der Betroffenen. Das heißt, wenn wir uns jetzt Gedanken für die Versorgungsrelevanz machen, geht es, glaube ich, nicht darum, eine diagnostische Maßnahme durch eine andere zu ersetzen, sondern zu schauen: Wie können wir in der Breite der Betroffenen durch ein an dieser Stelle für die Patienten wenig invasives und hoch akzeptables Verfahren wie die Amyloid-PET-Untersuchung eine grundsätzliche Verbesserung der Diagnostik erreichen, aber nicht nur das, sondern daraus dann auch zeigen, dass die Verbesserung der Diagnostik tatsächlich einen positiven Effekt für die Patienten hat? Wir wollen am Ende nicht ein akademisches Glasperlenspiel betreiben und sagen: Jetzt haben wir eine akademisch korrekte Diagnose. Solange sie keinen Effekt für den Patienten hat, ist es aus unserer Sicht nicht versorgungsrelevant. Ich meine, das sind die Argumente, die uns in der Stellungnahme dazu gebracht haben, zu sagen: Operational durchführbar sind alle drei Varianten, aber wir würden Variante 1 aus den genannten Gründen bevorzugen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die Positionierung. – Dann gebe ich das Wort an Herrn Professor Urbach.

Herr Prof. Dr. Urbach (DGNR): Guten Tag! Auch wir sprechen uns für die Variante 1 aus, weil es einfach Realität ist, dass nur maximal 5 Prozent der Liquoruntersuchungen gemacht werden, selbst in Memoryzentren. Beim diagnostischen Ablauf steht am Anfang die Bildgebung. Jeder Demenzpatient sollte eine Bildgebung erhalten, am besten in Form eines MRT. Mit dem MRT und strukturierter Bildgebung kann man einen weiten Bogen fassen. Wir meinen damit, dass bestimmte Datensätze aufgenommen werden, die dann voxelbasiert analysiert werden, sodass wir mit einer hohen Wahrscheinlichkeit am Anfang schon den Gesunden vom Demenzpatienten – Alzheimer oder auch andere Demenzen – trennen können. In der Realität erhält nicht jeder Patient/Demenzpatient ein strukturelles MRT, obwohl das am Anfang steht. Mit einem strukturierten MRT würden wir eine Vielzahl dieser Untersuchungen gar nicht mehr machen müssen. Wir würden sie natürlich gerne im Rahmen einer Studie bewerten wollen, aber das ist in diesen ganzen Varianten unterrepräsentiert; da steht nur

„strukturelle cerebrale Bildgebung“, und es ist ein weites Feld, was da möglich wäre und was wir uns wünschen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann gebe ich das Wort an Herrn Mohnike.

Herr Prof. Dr. Wolfgang Mohnike (PET e. V.): Ich würde mich auch für die Variante 1 aussprechen, weil ich sie für praxisrelevant halte, würde allerdings anregen, die in der Entwicklung befindlichen spezifischen Bluttests für die Alzheimererkrankung fakultativ in die Variante 1 einzubeziehen. Das könnte zukünftig helfen – wir reden über einen längeren Zeithorizont, über den diese Studie laufen wird –, uns etwas sicherer zu machen, was die In-vitro-Diagnostik angeht, um möglicherweise damit anderweitige Diagnostik einzusparen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das war gestern oder vorgestern im *Deutschen Ärzteblatt* zu lesen, da allerdings mit dem Hinweis, dass es bisher keinerlei Relevanz hat. Ich hatte mir noch überlegt, ob ich diesen Satz hier vorlesen soll. Gut, Sie alle kennen diesen Artikel aus dem *Deutschen Ärzteblatt*. – Wer möchte ergänzen? Dazu gebe ich das Wort an Herrn Konrad Mohnike.

Herr Dr. Konrad Mohnike (DTZ): Das DTZ ist ein niedergelassenes PET-Zentrum. Auch wir würden uns für die Variante 1 aussprechen. Ich möchte aber kurz noch auf den Endpunkt abheben. Als primären Endpunkt sollte man eher, denke ich, einen harten Parameter wie die Dauer des stationären Liegens wählen als ein Bewertungsinstrument, das durchaus als sekundärer Endpunkt geeignet ist und in anderen Studien auch verwendet wird, aber zu unscharf ist für den primären Endpunkt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Wer möchte vielleicht direkt dazu sprechen oder ansonsten die Möglichkeit zu einer Stellungnahme erhalten? – Herr Professor Teipel, direkt dazu.

Herr Prof. Dr. Teipel (DZNE): Ich möchte aufgreifen, was Herr Konrad Mohnike zum Endpunkt gesagt hat. Ich glaube, wir sind uns alle einig hier in der Runde, dass ein funktioneller Endpunkt, der die Alltagsaktivitäten des Patienten beurteilt, ein Idealszenario wäre; denn das ist das, was für die Patienten wirklich am relevantesten ist. Das Problem, welches wir im Moment haben, ist, dass wir dafür zwar etablierte Skalen haben, die Skalen aber in keiner diagnostischen oder klinischen Studie bisher als primärer Endpunkt verwendet werden. Das hat schlicht und einfach methodische Gründe, weil diese Skalen sehr verrauscht sind. Sie fragen Angehörige danach, was Ihr Patient in den letzten drei Monaten so im Durchschnitt alltäglich gemacht hat. Man kann sich gut vorstellen, wenn man das in dem entsprechend strukturierten Interview über die letzten drei Monate referieren müsste, dass da natürlich eine große Unschärfe enthalten ist. Das heißt, wir haben einen Endpunkt, der vom Konstrukt her total spannend und relevant wäre, den wir im Moment aber noch nicht so gut messen können, dass wir eine ausreichend Effektstärke haben, um dann wirklich relevante Effekte messen zu können.

Das ist aus meiner Sicht der Grund, warum jetzt alle klinischen Studien, alle Interventionsstudien diesen Endpunkt nur als sekundären Endpunkt nutzen und wo wir sagen würden: Aus diesem Grunde raten wir davon ab, den als primären Endpunkt zu nehmen. Das tun wir nicht, weil wir das Konstrukt nicht für relevant halten. Selbst wenn wir einen Effekt messen,

müssen wir powern. Dann sehen wir etwas mit der niedrigen Effektstärke, aber es ist die Relevanz eines niedrigen Effektes in der Versorgung. Das ist das Problem, das wir dort sehen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Wer möchte fortfahren? – Herr Professor Schlamann.

Herr Prof. Dr. Schlamann (DRG): Ich möchte unterstreichen, was Herr Urbach eben sagte: dass die Rolle der Bildgebung in der geplanten Studie eine sehr erhebliche sein sollte. In den Richtlinien steht immer, es sollte eine Bildgebung vorliegen. Aber es sollte eine dezidierte, strukturierte Bildgebung vorliegen mit einem festgelegten Protokoll, das gefahren werden sollte; denn es ist nicht so, dass die Bildgebung nur zum Ausschluss von irgendwelchen Blutungen oder Ähnlichem dient, sondern sie kann wirklich substanzie! bei der Diagnostik helfen und eben nicht nur beim Ausschluss organischer größerer Vorkommnisse. Deswegen ist es wichtig, dass ein festgelegtes Protokoll gefahren wird, das dann entsprechend mit dem PET verglichen wird. In der Realität ist es so, dass die Patienten mit computertomographischen Untersuchungen, mit irgendwelchen MRTs mit verschiedensten Schichtdicken kommen, wo man eine strukturierte Befundung und substanzielle Aussage in den wenigsten Fällen treffen kann. – Danke.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Wer möchte von der Möglichkeit einer Stellungnahme Gebrauch machen? – Wenn das nicht der Fall ist – ich sehe im Moment keine Meldung –, dann würde ich für Fragen seitens der Bänke eröffnen. – DKG.

DKG: Sie haben es ja alle schon erwähnt: Sie favorisieren allesamt das Studiendesign 1, das vorsieht, dass Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollen, bei denen eine Lumbalpunktion nicht infrage kommt. Herr Teipel hat es erwähnt, aber ich würde es von Ihnen allen gern noch einmal hören: Ist für Sie die Lumbalpunktion der Goldstandard und sollte, wenn möglich, durchgeführt werden? Nur dann, wenn die Lumbalpunktion nicht durchgeführt werden kann, aus welchen Gründen auch immer, soll erst die PET greifen? Ist das das Ziel dieser Studie?

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Herr Teipel.

Herr Prof. Dr. Teipel (DZNE): Sie haben mich jetzt angesprochen. – Ich wäre mit dem Begriff „Goldstandard“ ein bisschen vorsichtig, weil letztlich die Evidenzlage nicht ausreichend ist, zu sagen: Liquor ist gegenüber dem Amyloid-PET überlegen, bezogen auf die Neuropathologie. Letztlich ist die Neuropathologie der Goldstandard. Insofern kann man nicht sagen: Das ist der Goldstandard. Für die Versorgung kann ich sagen: Eine Liquorpunktion kann nur durchgeführt werden, wenn sie angeboten wird. Der häufigste Grund, warum eine Liquorpunktion nicht durchgeführt wird, ist schlicht und einfach, weil sie nicht im Angebot ist. Der zweitwichtigste Grund ist, dass Patienten sie nicht machen möchten, weil sie – nachvollziehbar – vor der doch etwas invasiveren Maßnahme Sorge haben, dass sie vielleicht Schmerzen macht oder Nebenwirkungen hat. Der dritt wichtigste Grund ist, dass es Kontraindikationen gibt. Wenn diese drei Gründe nicht vorliegen, dann würden wir sagen: Einfach weil sie verfügbar ist, weil sie etabliert ist, sollte man eine Liquorpunktion durchführen.

Ob man jetzt wirklich sagen kann, der Liquor ist der Goldstandard: Bezogen auf die Neuropathologie gibt es keinen Hinweis, dass als neuropathologischer Nachweis von Alzheimer

mveränderung der Liquor dem Amyloid-PET überlegen sei oder umgekehrt das Amyloid-PET dem Liquor überlegen sei. Aber aus den genannten Gründen würden wir sagen: Wenn eine Liquorpunktion gemacht werden kann, der Patient es auch machen möchte, soll sie gemacht werden. Wir würden nicht sagen, die Studie sollte dazu dienen, Liquor durch Amyloid-PET zu ersetzen; das würden wir nicht als Ziel der Studie sehen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Frage beantwortet?

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Ich wollte ergänzen. Selbst bei uns in einem Gedächtniszentrum mit sehr hoher Lumbalpunktionsrate sehen wir auch aufgrund der immer weiter zunehmenden oder gefühlt zunehmenden Rate von antikoagulierten älteren Patienten inzwischen Kontraindikationen für Liquor, die bald an die 20 Prozent herangehen; das als Größenordnung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diese Klarstellung. – DKG.

DKG: Eine kurze Nachfrage, weil Sie eben die Liquorpunktion und die PET in Relation gesetzt haben. Gehen Sie denn jetzt schon davon aus, dass beide gleich gut sind? Das klingt so ein bisschen, als wenn die eigentlich gar nicht unterschiedlich sind, weil da so ein Stück weit die Frage aufkommt, warum man das überhaupt untersuchen müsste. Dann könnte man den Patienten schon jetzt die Wahl überlassen: Wollen sie eine Liquorpunktion oder PET?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Teipel.

Herr Prof. Dr. Teipel (DZNE): Es gibt keine Studie, die zeigt, dass im Versorgungssystem Liquor und Amyloid-PET gleichwertig sind. Insofern hat aus diesem Gesichtspunkt die Variante 3 eine gewisse Aussage. Bezogen auf die Neuropathologie gibt es keinen Hinweis, dass die Amyloid-PET der Liquor überlegen wäre oder umgekehrt. Welchen Effekt das in der Versorgung hat, ist schlicht und einfach nicht untersucht; das wissen wir nicht. Das heißt, wir müssen trennen: Was ist zum einen die Referenz in sehr spezialisierten wissenschaftlichen Studien an Expertenzentren, und was ist die Referenz in einer Versorgungssituation? Ich glaube, wir haben das Interesse, dass wir uns die Versorgungssituation anschauen.

Im Moment wird Liquor erstattet, Amyloid-PET wird nicht erstattet. Wenn der G-BA sagt: „Amyloid-PET soll erstattet werden, weil es gleichwertig ist zum Liquor, die Studie müssen wir gar nicht durchführen“, dann wäre kaum jemand von den Vertretern der Amyloid-PET-Studie dagegen. Ich glaube, wir haben einfach diese Evidenz nicht, das ist der Grund, warum wir diese Studie durchführen. Wenn wir die Evidenz hätten oder der G-BA sagen würde: „Wir sind jetzt schon davon überzeugt, dass Amyloid-PET dem erstattungsfähigen Liquor entspricht, und wir erstatten Amyloid-PET“, dann müssen wir die Studie nicht durchführen; das würde ich genauso sehen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich würde jetzt Herrn Professor Urbach das Wort geben wollen, weil Sie sich eben gemeldet hatten.

Herr Prof. Dr. Urbach (DGNR): Ich brauche gar nichts mehr zu sagen, Herr Teipel hat das gut ausgeführt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann DKG.

DKG: Herr Jessen, ich würde gerne nachfragen. Sie haben gesagt, 20 Prozent der Patienten haben Gerinnungsstörungen. Das ist ja eine bekannte Kontraindikation für die Lumbalpunktion, auch laut Leitlinie, das ist klar. Wir verstehen trotzdem nicht, wie diese hohe Diskrepanz zustande kommen kann. Wir hatten ein Expertengespräch, da waren die Zahlen sehr niedrig, es könnten nur 10 Prozent sein, bei denen Lumbalpunktion durchgeführt werden kann, es gibt Studien, die 21 Prozent auch in Kliniken zeigen; das ist uns alles bekannt. Aber wie kommt die hohe Diskrepanz zustande, dass wirklich bei so vielen Patienten die Lumbalpunktion nicht durchgeführt werden kann?

Ich sage Ihnen auch, warum ich diese Frage stelle: Wenn wir ein solches Studiendesign aufsetzen, dann wird die wissenschaftliche Institution, die diese Studie durchführen wird, Kriterien anlegen müssen. Sie wird sagen müssen: Dieser Patient wird eingeschlossen, weil bei ihm die Lumbalpunktion nicht durchgeführt werden kann. Das reicht aber nicht. Man wird sagen müssen, warum sie bei ihm nicht durchgeführt werden kann. Es muss ganz klar sein, wenn Sie ein solches Studiendesign favorisieren, wo wirklich nur diese Patienten eingeschlossen werden, dass das operationalisierbar sein muss und dass wir am Ende der Strecke sehen: Bei welchen Patienten kann eine PET überhaupt angewendet werden? Deshalb meine Frage – ich verstehe es, dass Sie Versorgungsrelevanz abbilden –: Wie soll das in einer Studie operationalisiert werden?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Klare Frage.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Die 20 Prozent, die ich genannt habe, das sind Patienten, für die eine Lumbalpunktion aus allen möglichen Gründen nicht infrage kommt. Das sind nicht nur die antikoagulierten Patienten, das ist eine wesentliche Gruppe. Es gibt Patienten, die haben aufgrund von Folgen von Operation usw. einen LWS-Zustand, wo man nicht punktieren kann. Es gibt Patienten, die schon einmal eine Lumbalpunktion bekommen haben und das ablehnen. Das sind medizinische Gründe. Es gibt natürlich auch versorgungsbezogene Gründe. Im niedergelassenen Bereich, im ambulanten Bereich werden Lumbalpunktionen quasi überhaupt nicht durchgeführt. Das hat verschiedene Gründe: erstattungsbezogen, aber auch, weil viele Ärzte sich das nicht zutrauen. Die stationäre Aufnahme für Lumbalpunktion wird schwierig. Ich höre, insbesondere in einem DRG-Bereich wie Neurologie – ich arbeite in der Psychiatrie, da haben wir keine DRGs – wird es zunehmend schwieriger, zu rechtfertigen, weshalb man jemanden stationär aufnimmt.

Es gibt eine ganze Reihe von Gründen, aber in einer solchen Studie kann man es anhand der eben genannten Gründe meiner Meinung nach sehr gut operationalisieren, und da kann man eine Kriterienliste aufstellen. Es gibt medizinische Gründe, es gibt natürlich auch den Grund der fehlenden Einwilligung nach standardisierter Aufklärung oder nach adäquat angemessener Aufklärung. Das sind Dinge, die kann man sehr gut operationalisieren. Es gibt auch Beispiele von Studiendesigns, die das schon angewendet haben, nicht in Deutschland, aber international. Das kann man operationalisieren, man kann eine Liste machen, ähnlich Ein- und Ausschlussgründen, wie man das in allen klinischen Studien macht, wo man die Ausschlussgründe für die Lumbalpunktion darstellen kann.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Viele Dank. – Rückfragen dazu oder hinreichend beantwortet? – Gut. – KBV.

KBV: Ich würde jetzt gern noch einmal zu dem Endpunkt kommen. Herr Teipel, Sie haben erläutert, warum Ihrer Meinung nach die Krankenhausliegedauer der geeignetere sein könnte. Ich würde jetzt gerne an die in der Versorgung Tätigen – Sie oder Herrn Professor Jesen – fragen, welche Effekte Sie sich von der PET-basierten Strategie versprechen, die in Konsequenz dann zu einem Einfluss auf die Krankenhausliegedauer führt. Also, welche Maßnahmen oder Nichtmaßnahmen sollen das sein, die sich in einer geänderten Krankenhausliegedauer niederschlagen?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Teipel.

Herr Prof. Dr. Teipel (DZNE): Zur Klarstellung. Ich hatte in meinem ersten Statement den funktionellen Endpunkt Alltagsaktivitäten angesprochen. Der ist einfach aus messtechnischen Gründen ein Problem, auch wenn der von dem Konstrukt her relevant ist. Wenn man sich überlegt: „Was sind gangbare und relevante Alternativen?“, dann kann man sich verschiedene Dinge vorstellen. Insofern ist es jetzt nicht so, dass wir sagen, es kommt nur Krankenhausliegedauer infrage und gar nichts anderes. Das hat den Grund, weil Krankenhausliegedauer aus unserer Sicht etwas ist, was den Nettoeffekt eines Patientenmanagements erfasst. Die meisten SAEs, etwa durch Fehlbehandlung oder Nichtbehandlung, nicht im Sinne von SAEs der Phase-III-Studie, sondern alle unerwünschten Ereignisse im Rahmen des Managements eines Demenzpatienten, werden sich, wenn sie denn relevant sind und ausgeprägt sind, in irgendeiner Weise niederschlagen, dass jemand im Versorgungssystem im Krankenhaus quasi auftaucht und dann entweder länger im Krankenhaus ist oder überhaupt ins Krankenhaus kommt. Das heißt, es ist ein Nettoeffekt, der verschiedene Effekte zusammenfasst und der schlicht und einfach versorgungsrelevant ist und der gleichzeitig den Charme hat, dass man ihn sehr gut messen kann. Das ist sozusagen der Vorteil davon.

Spezifische Mediatoren dieses Effektes, die das bedingen würden – Hintergrund ist auch, dass es eine Studie aus dem Versorgungssystem in Mecklenburg-Vorpommern des DZNE gibt, wo wir durch eine spezifische Diagnostik einen signifikanten Effekt auf die Krankenhausliegedauer zeigen konnten; das ist jetzt ein operationaler Grund dafür –, sind im Moment natürlich etwas, was man sich überlegen kann, was aber nicht bewiesen ist. Das ist zum einen natürlich die Gabe der Medikamente nur an die Patienten, die sie auch benötigen, sodass Nebenwirkungen von unnötigen Medikamenten wegfallen, ist umgekehrt das Wegnehmen von Medikamenten bei Patienten, die sie nicht benötigen; das dürfte ein wesentlicher Mediator sein.

Das Zweite, was wir in der Versorgungsstudie in Mecklenburg-Vorpommern gesehen haben, wo 150 Hausarztpraxen integriert waren, war, wenn das Krankenhaus die Diagnose des Patienten kennt, dass der Umgang mit den Patienten ein anderer ist und bestimmte Komplikationen, die erst im Krankenhaus auftreten und zur Verlängerung der Liegedauer führen, vermieden werden. Ich weiß, es ist ein Alzheimerpatient, angefangen von der Auswahl des Narkotikums bis zur Betreuung im Aufwachraum usw. Es gibt ganz viele Effekte, die dort eine Rolle spielen. Das ist möglicherweise auch der Nachteil dieses Endpunktes. Wir können nicht sagen, das ist genau dieser Effekt oder jener. Die DEA-Studie hat einen sogenannten Compound-Endpunkt gewählt und hat dann in der präspezifizierten Sekundäranalyse mechanistisch untersucht: Was sind die Prädiktoren, die diesen Compound-Endpunkt – in diesem Fall ging es um Patientenmanagement – beeinflussen? Das ist dann aber nicht mehr eine Primäre-Endpunkt-Analyse, sondern eine präspezifizierte Sekundäranalyse. Herr Binder, bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstehe. Dann wäre es so, dass wir dar-

über mechanistisch explorieren können: Was sind die Faktoren, die dazu beigetragen haben, dass dieser Effekt tatsächlich eingetreten ist? Wir haben in der Stellungnahme versucht, das offen zu diskutieren. Wir sagen jetzt nicht, es gibt nur diesen idealen Endpunkt. Wir sehen diesen funktionalen Endpunkt als messtechnisch problematisch, wir sehen natürlich die Krankenhausliegedauer vom Konstrukt her weiter weg von dem Patienten, als wenn ich sage, ich kann die Alltagsrelevanz beeinträchtigen. Das ist unsere Überlegung dazu.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich würde dazu zunächst dem Statistiker und dann Herrn Professor Krause das Wort geben. – Herr Professor Binder.

Herr Prof. Dr. Binder (IMBS): Nur kurz zur Ergänzung. Man kann das Design so anlegen, dass man beides hat. Man kann auch einen primären Endpunkt so anlegen, dass man hierarchisch vorgeht: Man schaut sich zuerst das eine an und dann das andere. Nur wenn ich bei dem ersten nichts sehe, wenn ich da die Hypothese nicht verwerfen kann, dann gehe ich zum nächsten. Wenn ich bei Krankenhausliegedauer nichts sehe, dann darf ich nicht zu den Aktivitäten des Alltags gehen. Aber ich könnte sagen: Ich habe diesen kombinierten Outcome, wo alle Effekte sich bündeln, den schaue ich mir zuerst an, dann darf ich im nächsten Schritt auf den Mechanismus schauen. Das wäre jetzt ein sehr plausibles Design, wo man sagt: Dann hat man zumindest einen harten Endpunkt, der einem wenig Kopfzerbrechen im Design bereitet.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Professor Krause.

Herr Prof. Dr. Krause (DGN): Ich wollte zwei Kommentare machen. Zum einen: Natürlich sind beides relevante Endpunkte. Deswegen ist es in unseren Ausführungen so dargelegt, dass auf jeden Fall der Nachweis der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens ein sekundärer Endpunkt ist. Es ist nicht so, dass es aus der Betrachtung heraus ist.

Das Zweite – das kann Herr Professor Binder sicherlich besser sagen –: Es gibt eben auch die Möglichkeit – in diese Richtung geht es ja –, die primären Endpunkte zu betrachten. Die Frage der Wichtung dieser beiden sehr relevanten Endpunkte in einem Design oder einer Auswertung kann man durchaus noch diskutieren.

Also nochmals: Die Standardisierbarkeit des einen spricht dafür, das andere ist weit verbreitet, mit einer hohen Varianz und Messungengenauigkeit versehen. Man möchte ja den Endpunkt wählen, der am besten möglich den Vorteil oder die Änderung für den Patienten darstellt. Von daher denke ich, die Designfrage und das statistische Vorgehen könnten noch einmal diskutiert werden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – KBV, Frage beantwortet? – Gibt es weitere Fragen? – Patientenvertretung.

PatV: Wir hätten eine Frage zu dem Endpunkt. Sie sagen, das wäre schwierig. In der Studie für den Antikörper Solanezumab zum Beispiel ist ein primärer Endpunkt gewählt worden, der ADL misst und die Kognitionsskala hat. Das spricht gegen die These, die Herr Professor Teipel aufstellt, der wäre international nicht gut messbar. Da haben wir gesehen, dass der nicht erfolgreich war; es wurde gemacht, international. Jetzt frage ich noch einmal, denn das Problem mit der Hospitalisierung ist immer: Wie operationalisiere ich das? Man kann das zwar gut messen, aber er ist natürlich auch anfällig gegenüber dem, was Sie auch gesagt

haben, wie ich das genau operationalisiere. Vielleicht noch einmal zur Einschätzung. International wird in klinischen Studien eher der ADL gemessen.

Herr Prof. Dr. Teipel (DZNE): Sie hatten mich angesprochen. Ich würde Ihnen da zustimmen, Sie haben das auch gesagt, das ist der koprimäre Endpunkt, das ist nicht der einzige Endpunkt. Was zum Beispiel auch genutzt wird, ist die CDR-Skala, die funktionelle Effekte umfasst, aber auch kognitive Effekte. Eine Studie, die nur ADL als primären Endpunkt hat, ist mir nicht bekannt, auch in der Studie, die Sie zitieren, ist es ein koprimärer Endpunkt, ähnlich wie von Herrn Binder vorhin ausgeführt. So etwas würden wir durchaus für sinnvoll halten, so wie auch von Herrn Krause angedeutet. Wenn diese Skalen in guten Studien mittlere Effektstärken hätten, wäre das gar keine Diskussion. Wenn Sie sich anschauen: Die Studien haben – in gut durchgeführten Studien; das sind im Wesentlichen die klinischen Phase-III- oder Phase-II-Studien – ADL-Skalen; es gibt Abgrenzungen unterschiedlicher Skalen, aber die drei, vier am besten etablierten ADL-Skalen haben Effektstärken Cohen's d um 0,2. Wenn Sie das powern und den Effekt zeigen, haben Sie akademisch gezeigt: wirkt auf ADL.

Die Frage ist: Was bedeutet für den Patienten ein Effekt, der einer Effektstärke von 0,2 entspricht? Das ist das Problem, das wir haben. Ich weiß nicht, ob ich mich da deutlich ausgedrückt habe. Selbst wenn wir einen signifikanten Effekt messen, es aber nur ein geringer Effekt ist: Was hat der dann im Versorgungssystem am Ende für eine Bedeutung? Denn wir haben ein Instrument, das aufgrund seines hohen Rauschens nur eine geringe Effektstärke hat; das ist ein rein methodisches Problem, kein inhaltliches. Wir sind uns alle einig, dass es absolut ideal wäre, wenn wir einen Effekt auf den funktionellen Endpunkt mit einer mittleren Effektstärke messen könnten. In den nächsten Jahren wird es wahrscheinlich aktionometrische Möglichkeiten geben, Alltagsaktivität quasi objektiv zu messen, aber diese Verfahren sind im Moment noch nicht etabliert, das heißt, die kann man schlicht und einfach heute noch nicht als Endpunkt wählen. Die Skalen, die es dazu gibt, sind aus den genannten Gründen bisher nicht als einzige primäre Endpunkte in den Studien verwendet.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann übergebe ich noch einmal an die DKG.

DKG: Das Studiendesign, das Sie favorisieren, soll ja die diagnostisch-therapeutische Kette abbilden, was Sie auch gut finden, was auch nachvollziehbar ist. Wir haben in der Erprobungsrichtlinie keinerlei Vorgaben für diesen therapeutischen Schenkel gemacht, sowohl im Prüfarm als auch im Vergleichsarm nicht. Da wäre meine Frage: Stellen Sie sich das in einem Studienprotokoll derart vor, dass das festgelegt werden muss? Wenn nein: Wie groß würden Sie die Gefahr sehen, dass der eventuell erzielte Effekte nicht dem Diagnostikum zuzuschreiben ist?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Teipel, Sie sind heute vielgefragt.

Herr Prof. Dr. Teipel (DZNE): Vielleicht kann das Herr Jessen noch ergänzen. – Es ist ein ganz wichtiger Punkt, den Sie ansprechen, den wir auch in unserer Stellungnahme angesprochen haben. Es ist so, dass in der Beschlussvorlage angeregt wird, dass nach der Diagnostik ein festgelegtes Interventionsschema abläuft, dass man also sagt: Amyloid-PET positiv, und dann wird Folgendes gemacht. Das könnte man festlegen: Per Protokoll wird eine Beratung gemacht, wird folgendes Medikament gegeben usw. Das wäre natürlich denkbar; das ist operational machbar.

Der Einwand, den wir dagegen hatten, war, dass das nicht die Versorgungsrealität abbildet. Denn dann kann man sagen: Im Rahmen einer Studie, wo genau festgelegt ist, was nach der Diagnostik passiert, sehen wir signifikante Effekte in der Versorgung. Nur: Dann gehen wir aus der Studie heraus, wir bringen das Verfahren in die normale Versorgung, und dann sind wir plötzlich wieder ganz woanders. An irgendeinem Punkt schreibt der G-BA auch sehr schön: Es ist ihm zu Ohren gekommen, dass es eine große Bandbreite in dem Management von Patienten gibt. Das ist völlig korrekt, das ist so. Die Frage ist sozusagen, ob wir diese Bandbreite dadurch künstlich einengen, dass wir das im Detail vorgeben, mit dem Nutzen, dass wir wahrscheinlich damit eher positive Effekte messen können, mit dem Nachteil, dass die Aussage für die Versorgungssituation, die außerhalb der Studie passiert, wenig relevant sein wird. Das Problem ist: Es gibt Leitlinien, es hält sich nur keiner daran. Diese Situation werden wir nicht dadurch ändern, dass wir eine solche Studie durchführen, sondern wir müssen mit der Realität umgehen. Es gibt gute Gründe, warum sich Ärzte nicht an Leitlinien halten. Es ist ja nicht so, dass wir das aus Unkenntnis oder aus bösem Willen machen.

Das war der Grund, warum wir gesagt haben, wir würden jetzt eher für einen Mittelweg plädieren, dass man bestimmte Mindeststandards vorgibt, aber nicht dem einzelnen Arzt en détail vorschreibt, was er zu tun hat, weil wir sonst eine artifizielle Situation betrachten, die mit der Versorgung nicht so viel zu tun hat.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das ist eine sehr spannende Diskussion. – DKG.

DKG: Aber dann müssten Sie mir noch die zweite Frage beantworten. Ich verstehe, dass man die Versorgungsrealität abbilden möchte. Aber was ist mit dem Effekt, der dann eventuell erzielt wird? Können Sie das wirklich dem Diagnostikum zuschreiben? Das ist am Ende der Strecke doch das Wichtige bei der ganzen Geschichte.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Teipel.

Herr Prof. Dr. Teipel (DZNE): Das ist eine Frage, die grundsätzlich immer so ist. Es ist mir nicht ganz klar, was Sie genau meinen. Jetzt heuristisch: Ich habe eine Intervention, auf die randomisiert ist, das ist PET in diesem Fall, das ist die Prüfintervention, das ist das Amyloid-PET, auf die wird randomisiert, und dann läuft – ich würde es nicht therapeutisch nennen – die Managementkette ab. Das ist mehr als nur eine Verschreibung von Medikamenten. Dann haben wir in beiden Armen randomisiert eine Zuteilung. Das ist aber in jeder Studie so. Wenn ich eine Medikamentenstudie mache, dann randomisiere ich auf das Medikament. Was mit dem Patienten sonst gemacht wird, ob der jetzt noch eine Beratung bekommt usw., das ist nicht unbedingt identisch immer genau festgelegt. Das ist, glaube ich, nicht ein Problem, das diese Studie auszeichnet. Wir sagen nur: Wenn man diesen Varianzfaktor mit einer sehr starken Vorgabe minimieren möchte, laufen wir Gefahr, dass wir uns dafür eine fehlende Relevanz für die Versorgung einkaufen. Wir haben eine Varianz, und das ist der Grund, warum wir randomisieren. – Vielleicht kann Herr Binder noch etwas dazu sagen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das ist ja das Dilemma, das man immer hat. – Herr Jessen.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Wir wissen auch aus Studien aus anderen Ländern, zum Beispiel aus Holland, welche Effekte die Kenntnis über die Biologie der zugrunde liegenden Demenz in der normalen Versorgungsrealität hat. Zum Beispiel werden Medikamente abge-

setzt, die vorher angesetzt waren, wenn man sieht: Das ist gar keine Alzheimerdemenz. Diese Effekte sind deutlich. Ich denke, ohne dass man jetzt einen exakten Behandlungspfad abbildet, der dann quasi wie ein ausgefeiltes Studienprotokoll die ganze Behandlungskette einschließt, wird man deutliche Effekte auf den Behandlungsverlauf haben. Das können wir aus den Studien, die es im internationalen Bereich dazu gibt, schon erwarten. Welche Effekte das dann bei uns auf das Versorgungssystem oder auf die Versorgungsqualität haben wird, das wird man sehen. Aber es passiert viel, wenn die Ärzte diese diagnostische Information haben.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): DKG noch einmal.

DKG: Auf die Gefahr hin, dass ich vielleicht etwas missverstanden habe: Habe ich Sie jetzt richtig verstanden, dass Sie das Management im Anschluss an die Diagnostik in der Studie so frei laufen lassen würden, dass noch nicht einmal gewährleistet ist, dass der Ansatz einer „leitliniengerechten“ Therapie verfolgt wird? Das würde mich ein bisschen irritieren; denn dann hätte man am Ende so ungefähr die Aussage: „Es könnte sein, dass es mit der PET besser ist“, weil es egal ist, wie es hinterher versorgt wird. Aber dann stellt das eigentlich den Ansatz infrage, dass diese Patienten je nach Feststellung – entweder sie haben die Diagnose nicht, oder sie haben sie – einem unterschiedlichen Management unterzogen werden sollten. Die diagnostische Maßnahme sollte dazu dienen, darüber mehr Klarheit zu schaffen. Vielleicht habe ich es missverstanden, aber das würde mich interessieren.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Teipel.

Herr Prof. Dr. Teipel (DZNE): Ich denke, Sie haben es jetzt sehr zugespitzt gesagt, aber im Grunde ist das – schauen Sie sich die DEA-Studie an – die Situation. Sie sind ja in einem Versorgungssystem. Wie Herr Jessen gesagt hat: Was passiert, wenn wir eine diagnostische Maßnahme in ein existierendes Versorgungssystem hineingeben, wenn wir zusätzlich zu der diagnostischen Maßnahme weitere Maßnahmen hineingeben, zum Beispiel die Ärzte auf ein bestimmtes Interventionsprotokoll zu trainieren, und dann streng überprüfen, ob sich die Ärzte daran halten, und sie aus der Studie ausschließen, wenn sie sich nicht daran halten? Das kann man sicherlich machen, das ist methodisch überhaupt kein Problem und hätte für sich genommen auch relevante Aussagen. Unsere Sorge, wie gesagt, wäre, dass wir damit etwas abbilden, was mit der Versorgungsrealität wenig zu tun hat. Ich weiß nicht, ob wir das jetzt schon ganz final so – also schwarz oder weiß – entscheiden können oder überhaupt müssen. Wir wollten einfach nur, wie schon im Eingangsstatement von Herrn Krause gesagt, hier reflektieren, dass wir am Ende schauen wollen: Wie funktioniert eine Maßnahme wie die Amyloid-PET in dem gegebenen Versorgungssystem? Danach sollten wir die Designparameter wählen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Professor Binder.

Herr Prof. Dr. Binder (IMBS): Ich wollte kurz in diese Richtung ergänzen. Man muss sich klarmachen, dass die Vorgabe eines Behandlungspfades bedeutet, dass man das zum Teil der Intervention macht. Wenn ich eine Studie berate, sage ich immer: Man muss sich überlegen: Was ist die Intervention, die man später in die Praxis bringen will? Wenn es die Intervention wäre, dass man sagt: „Amyloid-PET plus vorgegebener Behandlungspfad“, klar, da

macht man die Studie so. Aber wenn man sagt: „Ich will später in der Praxis Amyloid-PET geben, Punkt“, dann ist es das, worauf man die Studie designen muss.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Weitere Rückfragen, DKG? – Wer hat weitere Fragen? – GKV.

GKV: Nach diesen Ausführungen habe ich den Eindruck – es wäre die Frage, ob sich der Eindruck bestätigt –, dass Sie eher einen unspezifischen Effekt von der Durchführung der Amyloid-PET erwarten als einen spezifischen, auch rational begründbaren Effekt des Nachweises des Amyloids.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Teipel.

Herr Prof. Dr. Teipel (DZNE): Wie Herr Binder schon versucht hat auszuführen, ist die Spezifität der Intervention das eine, und das andere ist die Spezifität des Effektes. Wir erwarten uns einen spezifischen Effekt des Amyloid-PET, weil mit dem Amyloid-PET eine spezifische Diagnose gestellt wird. Wenn wir jetzt ein Design hätten, wo wir zusätzlich zum Amyloid-PET auch das Therapieprotokoll mit einer sehr hohen Genauigkeit festlegen, dann wäre das genau die Intervention. Das heißt, wir würden am Ende sagen: Amyloid-PET plus diese sehr spezifische Therapie führt zu folgenden Effekten im Versorgungssystem, was dann im Endeffekt dazu führen würde, dass man sagt: Dann müssen wir die Amyloid-PET plus dieses spezifisch daran anschließende Protokoll erstatten. Oder man sagt: Wir bringen das Amyloid-PET hinein – das hat spezifische Effekte, weil es zu einer spezifischen Diagnose führt –, die Effekte werden aber mediiert über die real gegebenen Situationen im Gesundheitssystem. Das ist eigentlich nur der Unterschied. Die Spezifität der Diagnostik und die Spezifität der durchgeführten Behandlung, das sind zwei unterschiedliche Dinge. Ich weiß nicht, ob das jetzt dadurch klarer geworden ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frage beantwortet, GKV? – Gibt es weitere Fragen? – Sonst hätte ich noch eine: Laufen wir Gefahr, eine hinterher möglicherweise nicht ganz relevante Patientengruppe zu selektieren mit der Vorgabe, dass nur Patienten, bei denen eine Liquorpunktion aus medizinischen Gründen nicht infrage kommt, eingeschlossen werden? Was haben wir dann für ein Patientenkollektiv? Ich muss es einfach fragen; es ist eine aufwendige Studie, und deswegen müssen wir leider auch für uns vielleicht schwierige Fragen hier stellen. Sind das dann nur ganz Alte, Multimorbide, die Antikoagulierten? – Herr Forst.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Das hängt ein bisschen davon ab, wie diese Erprobungsstudie in der Teleologie und in dem Kontext mit den Entscheidungen des G-BA für die Intervention in der Zukunft zusammenhängt. Die DKG wirft zu Recht die Frage auf: Was tun wir? Wenn man die Studie zusammenfasst, könnte man sagen, sie läuft unter dem Motto: Was immer du tust, tue es klug – Klammer auf: Amyloid-PET – und bedenke das Ende – die Endpunkte. Wenn die Bänke des G-BA während des Laufs der Studie wesentliche Entscheidungen zur Intervention treffen, neue Therapeutika, die dann Behandlungsstandard werden, dann wäre es völlig unverantwortlich, für eine solche Studie, an der so viel hängt, die Intervention von vornherein so festzulegen, dass wir die Versorgungsrealität, die Sie dann selbst schaffen, nicht abbilden können; das ist das eine.

Das Zweite ist: Natürlich könnte es aus Sicht des G-BA interessant sein, neben den über die Liquorpunktion nicht diagnostisch erfassbaren Patienten andere Aspekte im Hinblick auf eine neue, teure Versorgungsrealität hin einzuschließen.

Aber das sind alles Dinge, die damit zusammenhängen, dass wir sagen: Wenn diese Studie über die nächsten vier, fünf Jahre läuft, muss man das bedenken. Wir als Amyloid-PET-Koordinationsgruppe haben die Beschlussfassung des G-BA so verstanden, dass er sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht festlegen möchte, welche Elemente der Varianten eine dann beauftragte Prüfinstitution vor einer in naher Zukunft sich vielleicht ändernden Realität tatsächlich umsetzen möchte. Das verstehen wir, und deswegen sind auch die ganzen Ausführungen, die wir jetzt gerade gehört haben, dahin gehend zu verstehen, dass wir sagen: Die Amyloid-PET erachten wir als die entscheidende Intervention, die die Erkenntnis über das bringt, was ich dann tue, was immer ich dann tue. Das ist der entscheidende Punkt. Die Ausschläge des Effektes – EKG – können größer sein, wenn wir effektive Therapeutika haben, oder nicht. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können wir nur von den Daten ausgehen, die wir haben, und allein die sagen: Es gibt einen Effekt.

Die Frage, die sich uns auf der Reise durch die Zeit stellt, lautet: Wird die Amyloid-PET per se schon etwas bewirken, unabhängig davon, ob wir in der Versorgungsrealität später tatsächlich effektive Therapeutika bekommen oder nicht? Deswegen – so sage ich einmal – ist die Präferenz der Variante 3, wo wir sagen: Wir gehen auf diese harten Punkte – Sie verstehen so ein bisschen –, aber wir können uns natürlich vorstellen, dass wir auch mit Ihren Aspekten, die Sie jetzt im erweiterten Kopf mittragen, die wir vielleicht gar nicht so kennen, leben können; die wollen wir nicht ausschließen. Aber primär halten wir die Variante 1 für das, was der Methode und der Macht der Methode am gerechtesten wird.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Ich glaube allerdings, ich bin missverstanden worden. Unter dem Konstrukt, wir würden Variante 1 wählen – das steht mir jetzt gar nicht zu, sondern das ist lediglich eine hypothetische Annahme –, haben wir Einschlusskriterien. Das Einschlusskriterium wäre: Patienten, die nicht für eine Liquorpunktion infrage kommen. Da wäre meine Frage: Haben wir da hinterher eine Schwierigkeit?

Herr Prof. Dr. Urbach (DGNR): Ganz platt gesagt: Bei 90 Prozent der Patienten wird die Liquordiagnostik aus organisatorischen Gründen nicht gemacht. Die 10 Prozent, wo sie nicht gemacht werden kann, sind eine andere Patientengruppe; das ist ein hoher Anteil von Patienten mit vaskulären Demenzen, die vaskuläre Vorerkrankungen am Herzen und so haben, Antikoagulanzen nehmen müssen. Das heißt, Sie würden schon eine Selektion treffen, dass Sie, wenn Sie diese Patienten ausschließen, eine relevante differenzialdiagnostische Gruppe ausschließen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. – GKV.

GKV: Dann möchte ich noch eine Frage anschließen. Wenn ich einen Patienten mit einer klinischen Demenzdiagnostik habe, bei dem ich eine suffiziente strukturelle Bildgebung und eine Liquordiagnostik habe, was ist der differenzialdiagnostische Stellenwert der zusätzlichen Amyloid-Scan-Untersuchung?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Teipel.

Herr Prof. Dr. Teipel (DZNE): So wie wir vorhin schon versucht haben auszuführen, würden wir sagen: In dieser Konstellation würden wir ein zusätzliches Amyloid-PET nicht für notwendig erachten. Das ist sozusagen das, was jetzt im Versorgungssystem so noch nicht gezeigt wurde, aber was aufgrund der akademischen Evidenz sehr plausibel erscheint. Das war aus unserer Sicht der Grund, warum man Leute, die ohnehin eine Liquorpunktion erhalten, nicht in die Studie einschließen würde: weil wir nicht den Anspruch hätten, Liquorpunktion durch Amyloid-PET zu ersetzen. Wie von Herrn Urbach gerade gesagt, bekommen 90 Prozent der Patienten keine Liquorpunktion, weil es nicht verfügbar ist – das ist der häufigste Grund –, weil sie es nicht wollen – das ist der zweithäufigste Grund – oder weil es klare Kontraindikationen gibt; das ist der am wenigsten häufigste Grund.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die Klarstellung. – Herr Professor Krause.

Herr Prof. Dr. Krause (DGN): Vielleicht noch ein paar kurze Kommentare zu der Diskussion der letzten Zeit: Im Fokus steht „Versorgungsrelevanz“. Auch wenn hier medizinische Fachgesellschaften sitzen: Es geht um den Versorgungsaspekt. Wenn ich in die Versorgung schaue, stelle ich fest: Sehr wenige Patienten bekommen die Liquorpunktion. Das ist einfach Fakt.

Es geht um die Wertigkeit der Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie. Wir haben gehört, wie viele Patienten sozusagen mit einer Nichtdiagnose oder mit einer unklaren Diagnose leben. Die Patienten, bei denen die Diagnose nicht gestellt wird, können auch nicht therapiert werden; denn es gibt ja keine Diagnose. Ich komme zur DKG: Wenn wir davon ausgehen, dass die Kolleginnen und Kollegen, die die Patienten versorgen, in der Tat eine sichere Diagnose vorliegen haben, würde man annehmen – das wird in der Versorgungsbreite auch so sein –, dass sie aufgrund der Diagnose leitliniengerecht behandeln. Von daher möchte ich diesen Ansatz unterstreichen. Die Demenz unklarer Ätiologie ist ja ein Problem, und das sind nicht wenige Prozent, sondern das sind wirklich große Prozentsätze an Patienten, die das Ganze betrifft. Die Frage der differenziellen Therapie am Ende ist ein sehr relevantes Thema, aber ich glaube doch: Bevor der Arzt indizieren kann, zu therapieren, braucht er eine Diagnose; und da haben wir zurzeit ein Hauptproblem. Das ist genau der Ansatzpunkt, wo in diesem Studiendesign für die Versorgungsrealität untersucht und erprobt werden soll, dass ein Verfahren wie die Amyloid-PET dort einen wesentlichen Beitrag für die sichere Diagnose mit einem entsprechenden Einfluss leistet, aber auch der Möglichkeit, Management für die Patientinnen, für die Patienten zu betreiben.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen oder Ergänzungen? – Dann haben wir vorher besprochen, dass ich mich traue, den Hinweis zu geben, dass nach dem neuen TSVG zwei Möglichkeiten bestehen, eine Erprobungsstudie auf den Weg zu bringen. Ich erwarte jetzt keine Antwort auf eine Frage, aber es ist doch relevant, dass Sie das mitnehmen. Sie wissen, es gibt die Möglichkeit, dass durch den G-BA eine unabhängige wissenschaftliche Institution im Rahmen eines europaweiten Vergabeverfahrens mit allen Hürden eines europaweiten Verfahrens gesucht wird, und es gibt die Möglichkeit, dass diese Institution durch Hersteller bzw. Antragsteller beauftragt wird. – Mehr will ich jetzt hier nicht sagen, aber mir war es doch wichtig, darauf aufmerksam zu machen. Davon unabhängig ist die im Rahmen der Studie erbrachte Leistung der PET, die in beiden Modellen durch die Kassen übernommen wird. – Das ist meine kleine Botschaft für den Heimweg.

In diesem Sinne bedanke ich mich ganz herzlich und wünsche eine gute Heimfahrt.

(Beifall)

Schluss der Anhörung: 12:07 Uhr