

Toegevoegde waarde van tau-PET bij diagnostische onzekerheid: opzet en methodologie van het TAP-TAU onderzoek

J.F. Somsen, MSc¹; M.R. Vermeiren, MD^{3,4}; G. Luurtsema, PhD¹; F.E. Reesink, MD, PhD²; J.J. de Vries, MD²; N.A. Verwey, MD, PhD⁷; L. Hempenius, MD, PhD⁷; N. Tolboom, MD, PhD⁸; prof. G.J. Biessels, MD, PhD⁹; J.M. Biesbroek, MD, PhD^{9,10}; prof. M.W. Vernooij, MD, PhD^{11,12}; S.E.M. Veldhuijzen van Zanten, MD, PhD¹¹; H. Seelaar, MD, PhD¹³; E.M. Coomans, PhD³; prof. C.E. Teunissen, PhD¹⁴; A.W. Lemstra, MD, PhD³; A.C. van Harten, MD, PhD³; L.N.C. Visser, PhD^{3,6}; prof. W.M. van der Flier, PhD^{3,5}; E.M. van de Giessen*, MD, PhD⁴; R. Ossenkoppele*, PhD^{3,15}

*gedeelde laatste auteur

Departments of ¹Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and ²Neurology, University of Groningen, University Medical Center Groningen; ³Alzheimer Center Amsterdam, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam; Departments of ⁴Radiology & Nuclear Medicine; ⁵Epidemiology and Data Science, and ⁶Medical Psychology, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam; ⁷Geriatric Center and Department of Neurology, Medical Center Leeuwarden; ⁸Department of Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Centre Utrecht; ⁹Department of Neurology and Neurosurgery, UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht; ¹⁰Department of Neurology, Diaconessenhuis Hospital; Departments of ¹¹Radiology and Nuclear Medicine, ¹²Epidemiology, and ¹³Neurology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam; ¹⁴Neurochemistry Laboratory, Amsterdam UMC; ¹⁵Clinical Memory Research Unit, Lund University, Lund, Sweden

Abstract

Achtergrond: Met de recente introductie van ziektemodificerende behandelingen voor de ziekte van Alzheimer (AD) en de nationale ambitie voor gepersonaliseerde diagnostiek, is nauwkeurige detectie van onderliggende pathologie van belang. Tau-PET biedt mogelijkheden om AD-pathologie te detecteren, maar de toegevoegde klinische waarde ervan moet nog worden vastgesteld.

Methoden: Het TAP-TAU onderzoek is een prospectief longitudinaal multicentrisch onderzoek waarin driehonderd patiënten met milde cognitieve klachten of milde dementie een tau-PET scan krijgen. Patiënten worden geïncludeerd wanneer er na standaarddiagnostiek

onzekerheid blijft bestaan over de diagnose. Het primaire doel is het bepalen van de impact van tau-PET op de diagnose, diagnostische zekerheid en patiëntenzorg. Secundair wordt tau-PET vergeleken met plasma biomarkers en Al-classificatiemethoden. Naast kwantitatieve uitkomstmaten worden ook patiëntervaringen geëvalueerd met vragenlijsten en interviews. Voorafgaand aan het onderzoek is een uitgebreid harmonisatieproject uitgevoerd met een Hoffman 3D-hersentoom om kwantitatieve vergelijkbaarheid tussen de verschillende PET/CT scanners te waarborgen.

Resultaten: Het onderzoek is in oktober 2024 gestart met een wervingsperiode tot oktober 2026.

Conclusie: Het TAP-TAU onderzoek evalueert de toegevoegde klinische waarde van tau-PET binnen een realistische klinische setting, specifiek bij geheugenklinikpatiënten bij wie na standaarddiagnostiek nog sprake is van diagnostische onzekerheid. De resultaten van deze studie zullen bijdragen aan het formuleren van aanbevelingen over welke patiënten het grootste voordeel hebben van een tau-PET scan.

Introductie Achtergrond

De ziekte van Alzheimer (AD) wordt pathologisch gekenmerkt door cerebrale amyloid- β (A β) plaques en neurofibrillaire tau-kluwens (neurofibrillary tangles, NFTs) (1). Het onderscheiden van AD van andere neurologische en psychiatrische

aandoeningen is uitdagend door drie belangrijke factoren. Allereerst is er sprake van een overlap tussen verschillende neurodegeneratieve aandoeningen in klinische symptomen en patronen van neurodegeneratie, geïdentificeerd met magnetische resonantie beeldvorming (MRI) en [¹⁸F] fluorodeoxyglucose PET ([¹⁸F]FDG-PET) (1,2). Ten tweede kunnen er atypische presentaties voorkomen (1). Ten derde blijkt uit postmortem onderzoek dat de meeste individuen met pathologisch gedefinieerde AD comorbide pathologieën hebben, zoals vasculaire, Lewy body, en TAR DNA-bindend eiwit 43 (TDP-43) pathologieën (3). Deze mengvormen compliceren nauwkeurige diagnostiek.

Huidige diagnostische uitdagingen

Met de recente goedkeuring van ziektemodificerende behandelingen (disease modifying treatments, DMTs) voor AD is nauwkeurige diagnostiek van toenemend belang. DMTs grijpen specifiek aan op AD-pathologie en vereisen een betrouwbare pathologische diagnose voor optimale patiëntselectie (5). Conventionele beeldvorming zoals MRI en [¹⁸F]FDG-PET missen de moleculaire specificiteit om de onderliggende neuropathologie te detecteren (2). Hoewel A β -biomarkers, gemeten in cerebrospinale vloeistof (CSF) en met amyloïd-PET, zeer gevoelig zijn voor AD-pathologie, is hun specificiteit voor het onderscheiden van symptomatische AD van andere neurodegeneratieve aandoeningen beperkt (4).

Biomarkers van cerebrale A β -pathologie kunnen namelijk tot wel twintig jaar vóór klinische symptomen afwijkend zijn en de prevalentie van A β -pathologie neemt toe met de leeftijd, ook in cognitief gezonde individuen (4,6,7). Ook verhoogde concentraties van gefosforyleerd tau

(p-tau-biomarkers) in CSF en plasma, die vroege veranderingen in tau metabolisme weerspiegelen, worden vaak gezien bij toenemende leeftijd (8,9). Bij geheugenklinikpatiënten met afwijkende A β - en p-tau-biomarkers is het daarom niet altijd duidelijk of AD-pathologie of een andere neurodegeneratieve aandoening de primaire oorzaak is van de cognitieve stoornissen. Deze diagnostische uitdagingen benadrukken de behoefte aan aanvullende, specifiekere AD biomarkers.

Potentiële rol van tau-PET

Tau positronemissietomografie (tau-PET) biedt nieuwe mogelijkheden voor het detecteren van AD-pathologie bij cognitieve stoornissen. Gangbare tau-PET tracers binden specifiek aan de combinatie van 3R/4R isovormen van het tau-eiwit, kenmerkend voor AD (10,11). Deze moleculaire specificiteit onderscheidt tau-PET van conventionele biomarkers en maakt de techniek waardevol voor differentiaaldiagnostiek. Onderzoek toont aan dat tau-PET een hoge specificiteit heeft (~90%) voor het diagnosticeren van symptomatische AD, waarbij de techniek het best presteert bij matige tot gevorderde tau-accumulatie (11,12).

Een belangrijk diagnostisch voordeel is de sterke associatie tussen tau-pathologie en het klinisch beeld. De ruimtelijke verdeling van tau-ophoppingen in het brein vertoont een duidelijke samenhang met het cognitieve profiel van patiënten (13,14). Bovendien is tau-PET een goede voorspeller van ziekteprogressie (14).

Vanwege de hoge specificiteit voor symptomatische AD, onderscheidt tau-PET zich van vroege A β - en p-tau-biomarkers. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft daarom tau-PET goedgekeurd voor

klinisch gebruik bij patiënten met cognitieve stoornissen die worden geëvalueerd voor AD (10).

Doelstellingen

De toegevoegde waarde van tau-PET in de klinische praktijk moet nog worden vastgesteld. Het TAP-TAU-onderzoek is onderdeel van het TAP-Dementie consortium, waarbij TAP staat voor 'Timely, Accurate en Personalized'. Dit consortium richt zich op het verbeteren van het diagnostisch proces bij dementie door validatie en implementatie van nieuwe diagnostische biomarkers (www.tap-dementia.nl). TAP-TAU onderzoekt specifiek de klinische impact van tau-PET. In lijn met de nationale ambitie voor gepersonaliseerde diagnostiek, is het primaire doel het onderzoeken van de impact van tau-PET bij patiënten met milde cognitieve klachten (MCI) of milde dementie waarbij na standaarddiagnostiek onzekerheid in de onderliggende etiologie blijft bestaan, met name bij atypische presentaties of verdenking op gemengde pathologie.

Het secundaire doel is het vergelijken van tau-PET met potentieel minder invasieve en kosteneffectieve diagnostische methoden, zoals plasma biomarkers en AI-gebaseerde classificatiesystemen. Deze vergelijking past in een breder perspectief van biomarker evaluatie. Dit moet leiden tot betere diagnostische strategieën voor de toenemend complexe patiëntenpopulatie in geheugenklinieken.

Methoden Onderzoeksopzet Deelnemende centra

Dit multicentrisch onderzoek wordt uitgevoerd in vijf Nederlandse geheugenklinieken, waarvan vier academische centra (Amsterdam UMC, Erasmus MC Rotterdam, UMC Utrecht en UMC Groningen) en één

niet-academisch centrum (Medisch Centrum Leeuwarden). Patiënten uit het Diakonessenhuis worden verwezen naar het UMC Utrecht, terwijl de scan voor deelnemers uit het Medisch Centrum Leeuwarden wordt uitgevoerd in het UMC Groningen.

Onderzoekspopulatie en selectiecriteria

Voor de tau-PET-groep wordt gestreefd naar inclusie van driehonderd patiënten van vijftig jaar of ouder in het stadium van milde cognitieve stoornissen (MCI, CDR 0,5) of milde dementie (CDR 1). De inclusie wordt verdeeld over de deelnemende centra, waarbij het Amsterdam UMC 150 patiënten includeert en de overige centra gezamenlijk 150 patiënten. Het Amsterdam UMC vormt daarnaast een controlegroep van ongeveer zestig patiënten die aan de inclusiecriteria voldoen maar afzien van de tau-PET-scan. Een volledig overzicht van de inclusie- en exclusiecriteria is weergegeven in tabel 1.

Voorafgaand aan inclusie dienen deelnemers het reguliere diagnostische traject te hebben doorlopen. Dit traject kan per

centrum verschillen maar bestaat minimaal uit cognitieve screening en MRI onderzoek met een 3D T1-gewogen sequentie. Deelname is mogelijk wanneer er na deze diagnostiek onzekerheid bestaat over de onderliggende oorzaak (diagnostische zekerheid <85% op een visueel-analoge schaal) en AD in de differentiaaldiagnose staat. Het betreft specifiek patiënten met:

- verdenking op gemengde pathologie
- een atypische klinische presentatie
- tegenstrijdige of niet-conclusieve informatie uit andere diagnostische onderzoeken, zoals MRI of liquoranalyse

Wervingsprocedure

De werving start tijdens reguliere consulten waarin de behandelend arts de resultaten van diagnostische toetsen en multidisciplinaire besprekingen bespreekt. Bij diagnostische onzekerheid licht de arts de mogelijkheid voor deelname aan het TAP-tau onderzoek toe en de informatiebrief wordt gedeeld. Ook tijdens vervolgafspraken kunnen patiënten worden geworven

bij aanhoudende diagnostische onzekerheid of veranderingen in het klinische beeld. Na een bedenktijd van vijf werkdagen wordt bij interesse een afspraak voor de startmetingen gepland, waarbij de deelnemer in aanwezigheid van een onderzoeker de toestemmingsverklaring ondertekent. Deelnemers moeten naar het oordeel van de behandelend arts bekwaam zijn om een weloverwogen beslissing te nemen over deelname en in staat zijn de onderzoeksprocedures te ondergaan.

Onderzoeksprocedures

De tijdlijn van het onderzoek is grafisch weergegeven in figuur 1. De startmetingen bestaan uit een tau-PET scan en bloedafname voor biomarker analyse. Gelijktijdig vullen deelnemers vragenlijsten in over patiëntwelzijn, met specifieke aandacht voor angst- en onzekerheidsscores. De behandelend arts documenteert in het patiëntregistratieformulier de initiële diagnose, de mate van diagnostische zekerheid en het huidige zorgplan. Deze gegevens vormen de uitgangssituatie voor het verdere onderzoek.

Tabel 1. Inclusiecriteria en exclusiecriteria voor het TAP-TAU-onderzoek.

inclusiecriteria	exclusiecriteria
leeftijd ≥ 50 jaar	behandeling met anti-amyloïd/tau-middel
MCI of milde dementie (CDR 0,5-1)	stralingsbelasting overschreden
regulier diagnostisch traject doorlopen, minimaal bestaande uit cognitieve screening en MRI met 3D T1-gewogen sequentie	structurele afwijkingen op MRI en voorgeschiedenis van klinisch significante aandoeningen die kunnen interfereren
diagnostische zekerheid <85%	vrouwen in de vruchtbare leeftijd
AD in differentiaaldiagnose	voorgeschiedenis van ernstige allergie of overgevoeligheid
in staat de onderzoeksprocedures te ondergaan	
bekwaam een weloverwogen beslissing te nemen over deelname	

Ongeveer vier weken na de startmetingen volgt een uitslaggesprek waarbij de arts de tau-PET bevindingen met de patiënt bespreekt en het patiëntregistratieformulier actualiseert met nieuwe diagnostische inzichten. Patiënten kunnen afzien van het ontvangen van hun tau-PET-uitslag. Aansluitend vullen deelnemers vragenlijsten in over hun welzijn. Deze evaluatie wordt vier weken later herhaald wanneer deelnemers tijd hebben gehad om te reflecteren op de uitslag.

Een jaar na de startmetingen volgt een klinische evaluatie ter beoordeling van de ziekteprogressie. De behandelaar vult nogmaals het patiëntregistratieformulier in. Op dit moment wordt tevens een selectie van twintig deelnemers uitgenodigd voor een semigestructureerd telefonisch interview. Voor deze selectie worden deelnemers gestratificeerd op basis van hun scan-uitkomst (negatief/ matig/gevorderd tau-patroon), patiëntkenmerken en ervaringen met de scan. Deze interviews bieden inzicht in de impact van tau-PET diagnostiek op het dagelijks leven van de deelnemers.

Vragenlijsten

Gedurende het onderzoek worden op verschillende momenten gevalideerde vragenlijsten afgenomen. Bij aanvang vullen deelnemers vragenlijsten in die zich richten op:

- medische kennis en informatiebehoefte
- motivatie voor de tau-PET scan
- gezondheidsgedrag
- angstgevoelens (State-Trait Anxiety Inventory - STAI-S)
- onzekerheid (Mishel Uncertainty of Illness Scale - MUIS)
- kwaliteit van leven (ICEpop CAPability measure for Older people - ICECAP-O)

Na het uitslaggesprek zijn er twee meetmomenten voor vragenlijsten:

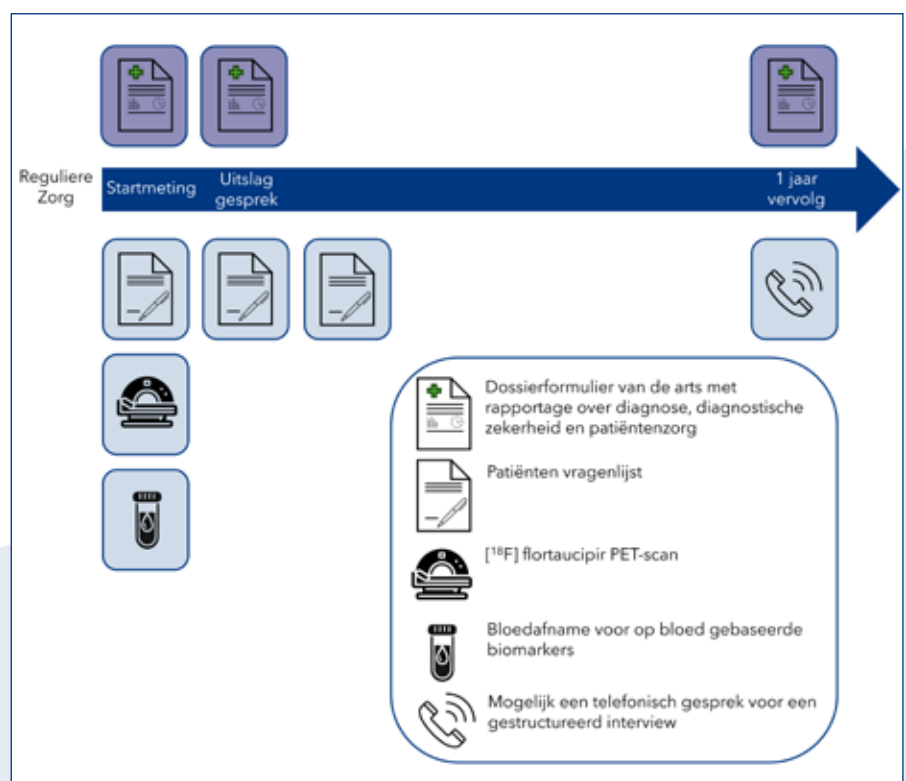
1. Direct na bekendmaking tau-PET-resultaten:
 - EORTC Quality of Life Questionnaire-Information module (tevredenheid informatie)
 - herhaling van STAI-S, MUIS en ICECAP-O
 - Patient Satisfaction Questionnaire (verkort voor beoordeling informatie-herinnering en tevredenheid uitslaggesprek)
2. Vier weken na bekendmaking:
 - EORTC Quality of Life Questionnaire-Information module
 - herhaling van STAI-S, MUIS en ICECAP-O
 - Decision Regret Scale (spijt)
 - aanvullende vragen over scanervaringen en gezondheidsgedrag

Bij het klinisch vervolgonderzoek na één jaar wordt de ziekteprogressie beoordeeld middels de MMSE en/ of MoCA, waarbij het CRF wordt bijgewerkt met de actuele diagnose, diagnostische zekerheid en eventuele aanpassingen in de patiëntenzorg. Deze procedure wordt ook gevolgd voor de controlegroep van het Amsterdam UMC.

Het afsluitende semigestructureerde interview volgt een gevalideerde topiclijst met focus op drie hoofdthema's:

- impact van de scan op het dagelijks leven
- omgang met diagnostische informatie
- ervaren diagnostische waarde

Deze interviews worden opgenomen, getranscribeerd en thematisch geanalyseerd.



Figuur 1. Tijdslijn van het TAP-TAU onderzoek.

Alle vragenlijsten zijn gevalideerd in het Nederlands en kunnen naar voorkeur digitaal of op papier worden ingevuld.

Beeldvorming

Scanner harmonisatie

Voor aanvang van de patiëntmetingen is een harmonisatieprotocol uitgevoerd voor kwantitatieve vergelijkbaarheid tussen de verschillende PET/CT scanners. Per scanner is een statische 30-minuten fantoomscan gemaakt met een Hoffman 3D-hersentantoom, gevuld met ongeveer 50 MBq [¹⁸F] bij aanvang van de acquisitie. De verkregen beelden zijn gereconstrueerd met verschillende protocollen en geanalyseerd met gevalideerde software. Per reconstructie zijn grijze stof (gray matter, GM) recovery, witte stof (white matter, WM) recovery, GM/WM-ratio, SUVr en effectieve resolutie bepaald en vergeleken met een digitaal referentieobject. Voor elke scanner is het optimale reconstructieprotocol geselecteerd voor zo groot mogelijke onderlinge vergelijkbaarheid.

Tau-PET procedures

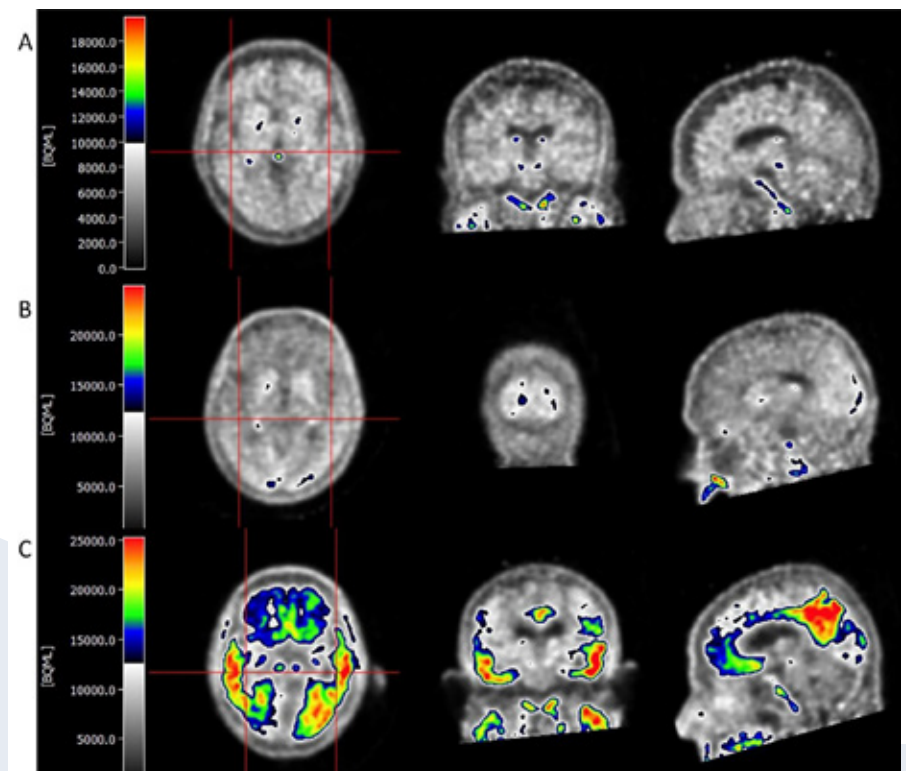
Voor dit onderzoek wordt de tau-PET tracer [¹⁸F] flortaucipir (AV-1451) gebruikt, specifiek bindend aan de 3R/4R tau-isovormen kenmerkend voor AD. Voor toediening wordt een intraveneuze canule geplaatst. Het UMC Utrecht en Erasmus MC gebruiken conventionele PET/CT scanners met een standaarddosis van 225 MBq. Het Amsterdam UMC en UMC Groningen daarentegen maken gebruik van long axial field of view (LAFoV) PET/CTscanners met een verhoogde sensitiviteit, waardoor een lagere dosis van 140 MBq mogelijk is. Het hoofd wordt geïmmobiliseerd en met behulp van lasers gepositioneerd, waarbij de orbito-meatale lijn parallel aan de detectoren ligt.

De PET beeldvorming wordt uitgevoerd volgens twee protocollen: een statisch en een dynamisch protocol. Het statische protocol bestaat uit een 20 minuten durende PET scan die exact 80 minuten na injectie start (80-100 minuten post-injectie), voorafgegaan door een CT scan voor attenuatiecorrectie. Het dynamische protocol bestaat uit drie onderdelen: een initiële 30 minuten scan direct na injectie, gevolgd door een pauze van 50 minuten, en tot slot dezelfde 20 minuten scan als in het statische protocol (80-100 minuten post-injectie). Dit dynamische protocol maakt kinetische modelleringsstudies mogelijk om de tracerfarmacokinetiek te onderzoeken. Beide protocollen worden uitgevoerd onder standaard

rustcondities.

De PET beelden worden centraal beoordeeld door twee nucleair geneeskundigen in het Amsterdam UMC, geblindeerd voor klinische informatie, volgens de FDA visuele beoordelingsmethode, die gevalideerd is met autopsie-bevestigde tau-pathologie als gouden standaard. Bij de visuele beoordeling wordt onderscheid gemaakt tussen drie patronen (zie figuur 2):

- een negatief AD-tau-patroon: geen verhoogde neocorticale activiteit of verhoogde activiteit beperkt tot mesiotemporale, anterolaterale temporale en/of frontale gebieden
- een matig AD-tau-patroon: verhoogde neocorticale activiteit



Figuur 2. Representatieve tau-PET-scans met [¹⁸F]flortaucipir. Voorbeelden van visuele beoordelingen van tau-PET-beelden, waarbij drie classificatiepatronen worden geïllustreerd volgens de FDA-gevalideerde methode voor [¹⁸F]flortaucipir: (A) visueel negatief patroon; (B) matig positief patroon; en (C) gevorderd positief patroon. Deze scans zijn representatief en gebaseerd op eerdere tau-PET onderzoeken uitgevoerd in het Amsterdam UMC.

- in posterolaterale temporale of occipitale gebieden
- een gevorderd AD-tau-patroon: verhoogde neocorticale activiteit in de pariëtaalkwab of precuneus, of verhoogde activiteit frontaal in combinatie met posterolateraal temporaal, pariëtaal of occipitaal

De nucleair geneeskundigen kennen een betrouwbaarheidsscore (0-5) toe aan hun beoordeling en geven een gedetailleerde beschrijving van de aangedane gebieden. Deze beoordeling wordt gecommuniceerd aan de behandelend arts. De kwantitatieve validatie gebeurt via Standardized Uptake Value ratio (SUVr) metingen, waarbij de cerebellaire grijze stof als referentiegebied wordt gebruikt. Region of Interest (ROI) analyses worden uitgevoerd in relevante hersengebieden, waaronder een temporale meta-ROI en temporopariëtale ROI.

Biomarker analyse

De bloedafname vindt plaats tijdens dezelfde startmeting, bij voorkeur via de al aanwezige canule voor de PET tracer. Er worden twee ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA) buizen afgenomen onder niet-nuchtere condities. Het bloed wordt binnen twee uur verwerkt en opgeslagen of direct ingevroren voor latere analyse in het neurochemisch laboratorium van het Amsterdam UMC. Hier worden verschillende dementiegerelateerde biomarkers bepaald, waaronder amyloïd- β 42/40 ratio (A β 42/40), tau-isovormen, Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Neurofilament Light chain (NfL) en het Apolipoproteïne E (ApoE) genotype. Daarnaast wordt de Roche Alzheimer bloedtest uitgevoerd.

Data-analyse

Voor de analyse worden zowel conventionele statistische methoden als geavanceerde machine learning-technieken gebruikt. Het TAP-DANCE

project, onderdeel van het TAP-Dementie Consortium, ontwikkelt momenteel een AI classificatiemodel voor de automatische beoordeling van PET beelden.

Het primaire onderzoeksdoel richt zich op veranderingen in diagnose en patiëntenzorg. Deze worden uitgedrukt in percentages voor zowel de tau-PET als de controlegroep. De analyses worden gestratificeerd naar patiëntkenmerken (verdenking gemengde pathologie, atypische presentatie, tegenstrijdige diagnostische informatie), beschikbaarheid van amyloïd biomarkers en tau-PET uitkomst. Voor de statistische toetsing worden McNemar toetsen gebruikt voor verschillen tussen pre- en post-PET metingen, chi-kwadraat toetsen voor groepsvergelijkingen en variantieanalyse (ANOVA) voor doorlopende uitkomstmaten zoals diagnostische zekerheid en welzijn van patiënten.

Voor het secundaire doel worden meerdere analyses uitgevoerd. De overeenstemming tussen tau-PET en plasma biomarkers wordt uitgedrukt in percentage overeenkomstige uitslagen, waarbij ook wordt onderzocht of een stapsgewijze benadering het aantal benodigde tau-PET scans kan verminderen. De diagnostische nauwkeurigheid van het AI model (AD versus niet-AD) wordt met tau-PET vergeleken via ROC analyse. De interviews worden volgens gestandaardiseerde methodiek geanalyseerd.

Ethische overwegingen en data delen

TAP-TAU wordt uitgevoerd volgens de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) en in overeenstemming met de principes van de Verklaring van Helsinki van de World Medical Association (WMA). De Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Amsterdam UMC heeft het

onderzoek goedgekeurd (EU klinisch onderzoeksnummer 2023-505430-10-00). De verwerking van gegevens gebeurt in overeenstemming met de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) en de Nederlandse Uitvoeringswet AVG. De privacy en vertrouwelijkheid van deelnemers wordt gedurende het gehele onderzoek gerespecteerd.

Discussie

TAP-TAU onderzoekt de toegevoegde klinische waarde van tau-PET bij geheugenkliëkpatiënten met diagnostische onzekerheid. Deze onzekerheid komt voort uit de eerder beschreven diagnostische uitdagingen: atypische presentaties, overlap in kliniek en tests en de aanwezigheid van gemengde pathologie (19,20). Door systematisch te onderzoeken welke patiënten het meest baat hebben bij tau-PET beeldvorming, draagt TAP-TAU bij aan evidence-based richtlijnen voor gepast gebruik in de klinische praktijk (15).

Dit onderzoek is relevant nu de eerste ziektemodificerende behandelingen voor AD beschikbaar komen. DMTs vereisen niet alleen een nauwkeurige AD-diagnose, maar ook inzicht in de aanwezigheid van co-pathologieën die de behandelrespons kunnen beïnvloeden (5). De hoge specificiteit van tau-PET voor symptomatische AD maakt het een veelbelovende techniek voor gerichte en doelmatige patiëntselectie voor deze vaak kostbare behandelingen (11,15). Met de nationale ambitie om in 2025 voor elke persoon met dementie een diagnose op maat te hebben, is de validatie van nieuwe diagnostische technieken essentieel.

Recent onderzoek toont consistent aan dat moleculaire biomarkers de diagnostische nauwkeurigheid verbeteren en het medisch beleid beïnvloeden. Zo leidt amyloïd-PET

tot aanpassingen in de diagnose bij 23-44% van de gevallen en tot wijzigingen in het behandelplan bij 24-65% van de patiënten (16,17). Nederlandse zorgdata laten zien dat nauwkeurige moleculaire diagnostiek bijdraagt aan een later optreden van verpleeghuisopnames, verminderde sterfte en lagere zorgkosten (18). Deze gunstige kosteneffectiviteit van precisiediagnostiek is relevant, gezien de toenemende behandel mogelijkheden en de verwachte verdubbeling van het aantal mensen met dementie in Nederland in 2030. De hogere specificiteit van tau-PET voor symptomatische AD in vergelijking met amyloïd-PET suggereert een minstens vergelijkbare klinische en economische impact (11,19).

Onderzoek naar de klinische impact van tau-PET is nog schaars. Eerste resultaten bij een reguliere patiëntenpopulatie in geheugenklinieken tonen diagnostische veranderingen in 28% van de gevallen bij onbekende amyloïd-status, afnemend tot ongeveer 8% bij bekende amyloïd-status (19,20). TAP-TAU richt zich specifiek op patiënten bij wie de grootste diagnostische winst wordt verwacht: degenen met aanhoudende diagnostische onzekerheid na reguliere diagnostiek.

TAP-TAU is ingebed in het bredere TAP-Dementie consortium, waardoor synergie mogelijk is met parallelle projecten. Zo worden nieuwe plasma biomarkers (TAP-PAT) en AI classificatiesystemen (TAP-DANCE) direct vergeleken met tau-PET, wat bijdraagt aan kosteneffectieve diagnostische algoritmes. Deze geïntegreerde aanpak sluit aan bij de nationale strategie voor het ontwikkelen en implementeren van innovatieve diagnostische methoden.

Bij het ontwerp van dit multicentrische onderzoek zijn verschillende methodologische keuzes gemaakt om de wetenschappelijke kwaliteit te waarborgen. Om de technische variabiliteit tussen centra te minimaliseren, is voorafgaand aan het onderzoek een uitgebreid harmonisatieprotocol uitgevoerd met een Hoffman 3D-hersenscanner. Deze kwantitatieve harmonisatie van alle scanners waarborgt de betrouwbaarheid van de multicentrische analyses voor de longitudinale metingen en vergelijkingen tussen centra. Het niet-gerandomiseerde design is bewust gekozen, omdat randomisatie het onderscheidend vermogen voor de primaire vraagstelling naar de klinische impact van tau-PET zou verminderen. Hoewel de controlegroep in het Amsterdam UMC selectiebias kan vertonen door verschillen in diagnostische zekerheid of risicoperceptie tussen patiënten die wel of niet deelnemen, wordt dit in de analyse meegewogen. Het gebruik van klinisch vervolgonderzoek na één jaar als vervangend meetpunt voor pathologische validatie is een pragmatische keuze, consistent met vergelijkbaar onderzoek. De variatie in diagnostische procedures tussen deelnemende centra weerspiegelt de klinische realiteit en versterkt de generaliseerbaarheid van de bevindingen.

Conclusie

TAP-TAU adresseert de behoefte aan evidence-based implementatie van tau-PET in de klinische praktijk. Dit onderzoek is actueel vanwege de introductie van ziektemodificerende behandelingen en de nationale focus op gepersonaliseerde diagnostiek, die het belang van valide diagnostische technieken benadrukt. Dit onderzoek heeft als doel de toegevoegde waarde van tau-PET

systematisch te evalueren bij patiënten met diagnostische onzekerheid na standaarddiagnostiek. De combinatie van tau-PET met nieuwe diagnostische methoden, zoals plasma biomarkers en AI technieken, kan waardevolle inzichten opleveren voor een nauwkeurigere en efficiëntere diagnostische aanpak.

Hoewel de resultaten nog moeten worden vastgesteld, biedt TAP-TAU de potentie om concrete aanbevelingen te formuleren voor de optimale inzet van tau-PET bij specifieke patiëntengroepen. Dit onderzoek draagt bij aan de ontwikkeling van kosteneffectieve diagnostische strategieën, die zijn afgestemd op de steeds complexere populatie van geheugenkliniekpatiënten. Dit kan uiteindelijk bijdragen aan een betere diagnostische nauwkeurigheid en patiëntenzorg in een tijdperk waarin gepersonaliseerde en doelgerichte zorg steeds belangrijker wordt. ♦

Referenties

1. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388:505-17
2. Chételat G, Arbizu J, Barthel H, et al. Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol*. 2020;19:951-62
3. Robinson JL, Richardson H, Xie SX, et al. The development and convergence of co-pathologies in Alzheimer's disease. *Brain*. 2021;144:953-62
4. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:1924-38
5. Ossenkoppele R, van der Kant R, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. *Lancet Neurol*.

- 2022;21:726-34
6. Fagan AM, Xiong C, Jasielc MS, et al. Longitudinal change in CSF biomarkers in autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2014;6:226ra30.
 7. Jack CR, Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron.* 2013;80:1347-58
 8. Pichet Binette A, Franzmeier N, Spotorno N, et al. Amyloid-associated increases in soluble tau is a key driver in accumulation of tau aggregates and cognitive decline in early Alzheimer. *Nat Commun.* 2022;13:6635
 9. Mattsson-Carlgrén N, Andersson E, Janelidze S, et al. A β deposition is associated with increases in soluble and phosphorylated tau that precede a positive tau PET in Alzheimer's disease. *Sci Adv.* 2020;6:eaaz2387.
 10. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD, et al. Positron Emission Tomography Imaging with [^{18}F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. *JAMA Neurol.* 2020;77:829
 11. Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, et al. Discriminative accuracy of [^{18}F]flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA.* 2018;320:1151-62
 12. Jack CR, Wiste HJ, Botha H, et al. The bivariate distribution of amyloid- β and tau: relationship with established neurocognitive clinical syndromes. *Brain.* 2019;142:3230-42
 13. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain.* 2016;139:1551-67
 14. Ossenkoppele R, Smith R, Ohlsson T, et al. Associations between tau, A β , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease. *Neurology.* 2019;92:e601-12.
 15. Leuzy A, Smith R, Ossenkoppele R, et al. Diagnostic performance of RO948 F 18 Tau Positron Emission Tomography in the differentiation of Alzheimer Disease from Other Neurodegenerative disorders. *JAMA Neurol.* 2020;77:955-65
 16. De Wilde A, Van Der Flier WM, Pelkmans W, et al. Association of amyloid positron emission tomography with changes in diagnosis and patient treatment in an unselected memory clinic cohort: the ABIDE project. *JAMA Neurol.* 2018;75:1062-70
 17. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography with subsequent change in Clinical Management among Medicare Beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia. *JAMA.* 2019;321:1286-94
 18. van Maurik IS, Broulikova HM, Mank A, et al. A more precise diagnosis by means of amyloid PET contributes to delayed institutionalization, lower mortality, and reduced care costs in a tertiary memory clinic setting. *Alzheimers Dement.* 2023;19:2006-13
 19. Altomare D, Caprioglio C, Assal F, et al. Diagnostic value of amyloid-PET and tau-PET: a head-to-head comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:2200-11
 20. Smith R, Hägerström D, Pawlik D, et al. Clinical utility of tau Positron Emission Tomography in the diagnostic workup of patients with cognitive symptoms. *JAMA Neurol.* 2023;80:749-56