

Subsidierende Vervolfinanciering Multidisciplinaire Consortia Onderzoeksprogramma Dementie 2025

Consortiumprofiel en consortiumpropositie

Algemene instructie

Maak een pdf-bestand waarin u twee onderdelen uitwerkt: Onderdeel I: Consortiumprofiel en Onderdeel II: Onderzoekslijnen.

Let op:

- Schrijf uw pdf in het Nederlands.
 - Onderdeel I mag maximaal 0,5 A4 zijn.
 - Onderdeel II mag maximaal 3 A4 zijn in totaal (voor alle onderzoekslijnen).
 - Stuur uw pdf uiterlijk **24 september** naar dementie@zonmw.nl.
- De collaboratieve workshop vindt halverwege oktober plaats (definitieve datum volgt).

Onderdeel I: Consortiumprofiel

BIRDS in formatie

BIRD-NL vormt een consortium dat diverse experts en verschillende perspectieven uit heel Nederland samenbrengt, om te werken aan één gemeenschappelijk doel: het reduceren van de risico's op dementie. BIRD-NL is een samenwerkingsverband tussen Erasmus MC, Amsterdam UMC, Maastricht University, Pharos, Rijksuniversiteit Groningen, UMC Groningen, Erasmus Universiteit Rotterdam, BK-Waarneming, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, de Hersenstichting en Alzheimer Nederland. Hierin verenigen academici, zorgverleners, patiënten en beleidsmakers van verschillende achtergronden en onderzoeksvelden, zoals epidemiologie, maatschappelijk gezondheidszorg, psychologie, neurologie, ouderengeneeskunde, huisartsgeneeskunde, neurowetenschappen en genetica.

Overkoepelende doelstelling van BIRD-NL

Dankzij wetenschappelijk onderzoek weten we inmiddels dat ongeveer 45% van alle gevallen van dementie kan worden toegeschreven aan beïnvloedbare risicofactoren. Dat betekent dat wij iets aan die factoren kunnen doen om het risico op dementie te verlagen. Enerzijds zijn dat leefstijlfactoren zoals roken, hoge bloeddruk en overgewicht. Anderzijds wordt het risico op dementie ook beïnvloed door onze leefomgeving, zoals luchtvervuiling. Deze bevindingen bieden veel perspectieven om het risico op dementie in de toekomst te verlagen. De afgelopen tweeëneenhalf jaar heeft BIRD-NL gefocust op het verlagen van de ziektelast van dementie door beter inzicht te krijgen in zowel de beïnvloedbare risicofactoren als beschermende factoren. Door ziektemechanismen en -voorspellers beter te begrijpen, kunnen we gerichtere interventies ontwikkelen. Wij onderzoeken manieren om die kennis bij een breed publiek te doen landen, en risico's over dementie beter te communiceren. We ontwikkelen modellen die de meest effectieve preventiestrategieën berekenen om zo beleid te beïnvloeden. Tegelijkertijd blijft ruim de helft van het dementierisico onverklaard, wat de noodzaak tot onderzoek naar nieuwe factoren onderstreept.

Toekomst van dementiepreventie

De focus van BIRD ligt in toenemende mate op een samenleving waarin *iedereen* perspectief heeft om cognitief gezond oud te worden, ongeacht woonplek, inkomen, of afkomst. Daarbij past een vorm van risicopredictie waarbij naast absolute risico's ook levensjaren tellen. Individuele risicoreductie blijkt een hoeksteen, maar effectieve en gelijkwaardige risicoreductie voor de hele samenleving vraagt ook om beschouwing van populatiebrede interventies. We zoeken naar manieren om de eerstelijnszorg te ontlasten door tijdig op zorgvraag te anticiperen en die wellicht zelfs te voorkomen. Met een team van wetenschappers, zorgverleners en maatschappelijke stakeholders moeten we werken aan de meest passende en effectieve interventies binnen de complexe systemen van onze biologie en de samenleving als geheel.

Onderdeel II: Consortiumpropositie: Onderzoekslijnen

Bereikte mijlpalen/doelstellingen per onderzoekslijn***BIRD-PERCEIVE***

- Oprichting van een panel van maatschappelijke stakeholders, waaruit als waardevolle bijdragen reeds voortkwamen het medeontwerp van een studie, meeschrijven aan een wetenschappelijke publicatie, en perspectieven op ideeën voor toekomstig onderzoek in deze projectschets.
- Inzicht op basis van een systematische review in publieke kennis, attitudes, en perceptie van risicofactoren en beschermende factoren, en lacunes in het onderzoek hiernaar.
- Inzicht in de perspectieven van Nederlandse maatschappelijke stakeholders met betrekking tot hun rol en verantwoordelijkheidsgevoel voor het verminderen van het risico op dementie.

BIRD-EXPLAIN

- Koppeling van verschillende BIRD-NL cohorten (Lifelines, Doetinchem, HELIUS, MAAS, Rotterdam) aan de registratie data van CBS/VEKTIS.
- Cultuursensitieve meting van cognitief functioneren in de verschillende etnische groepen van de HELIUS-studie.
- Beter inzicht in determinanten van cognitieve achteruitgang op vlak van populatie (bijv. luchtverontreiniging in de vorm van PM_{2.5}) en individu (bijv. slaap chronotype, -duur en – kwaliteit, sekseverschillen in metaboliëten in relatie tot obesitas en cognitieve achteruitgang).

BIRD-PREDICT

- Polygenetische risicoscores zijn berekend voor alle bekende risicofactoren voor dementie voor onderzoek naar de relatie tussen genetisch en geobserveerd dementierisico.
- Ontwikkeling predictiemodel eerstelijnszorg in Academisch Netwerk Huisartsgeneeskunde Amsterdam en Rotterdam Study.
- Seksespecifieke predictiemodellen voor dementie (ontwikkeling en externe validatie)

BIRD-PREPARE

- Ontwikkeling en toepassing MISCAN-Dementia microsimulatiemodel voor inschatting van de impact van huidige primaire en secundaire preventiestrategieën, in bredere zin en ingezoomd op specifieke risicofactoren als roken en hypertensie
- Target emulated trial van diabetesmedicatie en dementierisico
- Proefdiermodel voor psychosociale interventie
- Risicoprofielen van combinaties van risicofactoren in de Nederlandse populatie

Wat zijn de doelstellingen en wat is de focus per onderzoekslijn voor de tweede projectperiode?

In geval van verlenging van het BIRD-NL consortium, zullen de onderzoekslijnen een geringe transformatie ondergaan, om kennisuitwisseling binnen het consortium verder te optimaliseren en de verkregen inzichten beter te kunnen meenemen in de toekomstvisie. De expertise uit BIRD-PERCEIVE is zodanig gematureerd dat zij verweven kan worden als rode draad door alle onderzoekslijnen. BIRD-PREPARE zal de vleugels verder uitslaan op het gebied van populatiebrede modellering om tot de beste interventiestrategieën te komen, en hernoemt zich daarbij tot BIRD-POPULUS. Gecontinueerde elementen zijn de burgeradviesraad, huisartsenadviesgroep, en werkgroep gericht op beter en efficiënter gebruik van routine zorggegevens en –registratiegegevens voor dementieonderzoek.

BIRD-EXPLAIN

De oorzaak van dementie is multifactorieel en daarmee complex. Naast genetische prepositie spelen leefstijl, biologische risicofactoren en omgevingsfactoren een grote rol bij het ontstaan van dementie. Bijna de helft van alle dementiegevallen is toe te schrijven aan gekende modificeerbare risicofactoren. Dit geeft aan dat er een enorm potentieel is voor risicoreductie. De risicofactoren en de factoren die eraan ten grondslag liggen vormen een complex systeem. Verandering in de ene factor heeft invloed op de andere factor en is voor de ene individu, met bijvoorbeeld een genetische prepositie, sterker dan voor de andere individu. Om effectieve op maat gemaakte preventieve interventies voor dementie te ontwikkelen is het belangrijk verder inzicht te krijgen hoe de onderlinge risicofactoren met elkaar samenhangen en in hoeverre er verschillen zijn tussen mannen en vrouwen, etnische groepen, mensen met een genetische prepositie en mensen met een verschillende sociaaleconomische positie. De prioritering van risicofactoren voor verder onderzoek in EXPLAIN zal gebeuren in samenspraak met ervaringsdeskundigen en andere stakeholders. De centrale vragen aan hen zijn bijvoorbeeld 'Welke informatie willen mensen over hun

hersengezondheid en risicoprofiel ontvangen?', 'Hoe moeten we die informatie op een goede manier communiceren, afhankelijk van de doelgroep?', 'Welke factoren willen en kunnen mensen aanpassen en waarom is gedragsverandering ten behoeve van cognitieve gezondheid voor sommige mensen en factoren moeilijker dan andere?', 'Wat zijn de juiste triggers voor mensen om daadwerkelijk in actie te komen voor dementiepreventie?'. Bovendien, ook nu zullen we systematische reviews van beschikbaar onderzoek gebruiken om deze prioritering verder te stroomlijnen met actuele ontwikkelingen in het dementieonderzoek.

De longitudinale data van betrokken cohorten met tienduizenden burgers in Nederland blijven een cruciale bron voor deze analyses. EXPLAIN zal het onderzoek naar nieuwe risicofactoren verrichten op verschillende niveaus: ten eerste, factoren die gemeten kunnen worden in het lichaam, zoals immunologische en ontstekingsfactoren, hormonale veranderingen en innovatieve –omics (zoals proteomics en metabolomics in aanvulling op genomics). Ten tweede, factoren die op of aan het lichaam gemeten kunnen worden, zoals stressmetingen, 24-uurs ritme en slaap, medicatiegebruik en vaccinaties (bijv. tegen herpes zoster). Denk daarbij ook aan pleiotrope effecten van bestaande interventies en veelgebruikte medicatie die ook bescherming zou kunnen bieden tegen cognitieve achteruitgang (i.e. repurposing). Ten derde, factoren in de leefomgeving, zoals socio-economische factoren, omgevings- en klimaatfactoren, en sociaal netwerk. Belangrijk in EXPLAIN zal worden de integratie van de factoren op verschillende niveaus. Dit zal namelijk de input worden voor de systems dynamics model in POPULUS. Omgekeerd kan de system dynamics methode aanknopingspunten bieden om gericht in te zoomen in het complexe systeem van nieuwe en bekende risicofactoren van dementie. De risicofactoren die in EXPLAIN geïdentificeerd zijn kunnen ook gebruikt worden voor het verder ontwikkelen van gepersonaliseerde predictiemodellen (in PREDICT) en voor het ontwikkelen van preventie interventiestudies (in het NDPI-consortium). Deze vertaalslag naar PREDICT, EXPLAIN en NDPI zullen we doen samen met beleidsmedewerkers, onderzoekers, implementatiespecialisten, zorgverleners en burgers.

BIRD-PREDICT

PREDICT zet de volgende stappen naar risicostratificatie in de eerstelijnszorg, middels predictiemodellering afgestemd op het individu en hun zorgverlener. Een integrale samenwerking met de eerstelijnspraktijk biedt de handvatten om de toenemende zorgvraag over cognitieve klachten in de verouderende bevolking het hoofd te bieden. Geruststelling waar mogelijk, doorverwijzing waar nodig. Hoe kan individuele risicopredictie hierbij helpen? En welke uitdagingen brengt dit met zich mee? PREDICT sluit aan bij de perceptie, kennis, verwachting, en voorkeur van (toekomstige) patiënten, huisartsen en andere professionals over predictie en risicocommunicatie, zoals middels mixed-methods onderzoek en discreet choice experiments. Wat willen mensen weten? Wat wil en kan men met die informatie doen? Kan gepersonaliseerde risicocommunicatie een trigger zijn voor leefstijlverandering, of juist niet? Hoe ziet men het preventiepotentieel, en andere vormen van uitvoerbaarheid? PREDICT ontwikkelt de educatieve en communicatiehulpmiddelen. Daarnaast ontsluit PREDICT op betrouwbare wijze routine zorgdata uit de eerstelijnszorg als belangrijke tool voor de doorontwikkeling en validatie van modellen, met oplossingen voor methodologische en data science uitdagingen. Validatie van veelbelovende predictiemodellen tilt PREDICT voorbij de veelgebruikte 5- of 10-jaarsrisico's, naar gezonde levensjaren en levenslange risico's (incl. amyloid-positiviteit), in de context van baseline en dynamische predictie. Resultaten van geavanceerdere omics-profielen uit EXPLAIN dienen als exploratieve predictoren. Naast het voorspellen van ziekterisico, heeft PREDICT tevens oog voor voorspelling van individuele risicofactor- en behandel-effecten (heterogeniteit/pleiotropie), ten einde samen met EXPLAIN tot persoonlijker leefstijl en risicofactor management te komen. Hierin betreft PREDICT de ethische dilemma's rondom dementiepredictie, in het bijzonder stigmatisering, onzekerheid vs. determinisme, *informed* consent en commercialisering, en het gebruik van machine-learning.

BIRD-POPULUS

Wij werken met en voor burgers, om de meest effectieve interventies op populatieniveau te modelleren tegen de achtergrond van de veranderende bevolkingsopbouw over de komende 30 jaar. Hierbij maken we gebruik van ons speciaal ontwikkelde MISCAN-Dementia multi-state model om individugerichte aanpakken (uit bijv. hypertensietrials, FINGER en POINTER trials) te zetten naast populatiegerichte benaderingen als accijnzen, voedingsregulering, leefomgeving, of helmplicht. We onderzoeken deze interventies in de context van complexe persoonlijke en

maatschappelijke systemen ('systems thinking'), om vast te stellen waar op zorg- en beleidsniveau de krachtigste mogelijkheden liggen om het dementierisico in de samenleving verder te reduceren. Risicofactoren voor dementie overlappen met cardiovasculaire en andere aandoeningen, en risicoreductie heeft dan ook bredere effecten dan op dementie alleen. Daarom schetst POPULUS op populatieniveau de verandering in levensjaren mét dementie (parallel aan PREDICT op individueel niveau) alsook (kwaliteitsgewogen) levensjaren zonder dementie en algehele levensverwachting. Waar mogelijk incorporeren we andere chronische ziekten en multimorbiditeit, geleid door uitkomsten waar mensen waarde aan hechten in gezond ouder worden (*epistemic justice*), en met oog voor de timing, doelpopulatie en beoogde aangrijpingspunten van een interventie. Het is nog onduidelijk in hoeverre burgers bereid zijn aan verschillende individuele interventies deel te nemen of hun (beleids)steun te verlenen aan interventies op populatieniveau. POPULUS ontwikkelt verschillende scenario's en legt deze voor aan burgers met diverse achtergrond en profielen. Welke beslissingen mogen er voor burgers gemaakt worden? Wat mag dat kosten, en ten koste van wat? Waarop moeten we dan middelen inzetten? POPULUS incorporeert deze kennis om de balans te identificeren tussen universele, selectie, en geïndiceerde preventiestrategieën met oog voor verbetering, effectiviteit en benodigde (zorg-)middelen. Daarvoor wordt het speciaal ontwikkelde MISCAN-Dementia model gebruikt.

BIRD heeft getoond dat risicofactoren frequent clusteren, deels door gemeenschappelijke oorzaken op biologisch en sociaal niveau. Deze oorzaken staan in veelal complexe relaties tot elkaar, en begrip van deze complexe systemen helpt om de beste aangrijpingspunten voor interventies te kiezen. POPULUS zal de bestaande kennis over deze complexe systemen integreren, voortbouwend op recent 'systems thinking' onderzoek. Hieruit komen aanknopingspunten voort voor verder onderzoek naar ziektemechanismen in EXPLAIN, alsook voor gerichte preventiestrategie op verschillende niveaus van universele, selectieve en geïndiceerde preventie, ter voeding van de beleidsgerichte projecten in NDPI. Ten aanzien van individuele (multidomein)interventies ontbreekt bewijs voor lange-termijneffectiviteit en kosteneffectiviteit, wat implementatie verhindert. Ook leerden BIRD en NDPI de afgelopen jaren dat verschillende doelgroepen een verschillende aanpak prefereren. POPULUS treft in de tweede fase de vervolgstappen om met medewerking van burgers en stakeholders tot lokale, regionale, en nationale aanpak te komen, mede op basis van evidence-based scenario's over therapietrouw. Mogelijk bijdragende benaderingen zijn academische werkplaatsen, living labs, mede geïnspireerd door de James Lind Alliance.

Wat (welke aanvullende expertise) heeft u daarvoor nodig?

- Computational systems biology thinking/modelling (POPULUS)
- Medische ethiek (PREDICT)
- Eerstelijns zorgprofessionals (PREDICT)
- Statistische expertise in predictiemodellering op het vlak van levensjaren (PREDICT) en pleiotropie/heterogeneiteit (EXPLAIN/PREDICT)
- Implementatiewetenschapper – en expertise (optimalisatie afstemming NDPI en DEMPACT)
- Data linkage expertise m.b.t. registratiedatabases en routine healthcare databases (EXPLAIN/PREDICT)