

Subsidierende Vervolfinanciering Multidisciplinaire Consortia Onderzoeksprogramma Dementie 2025

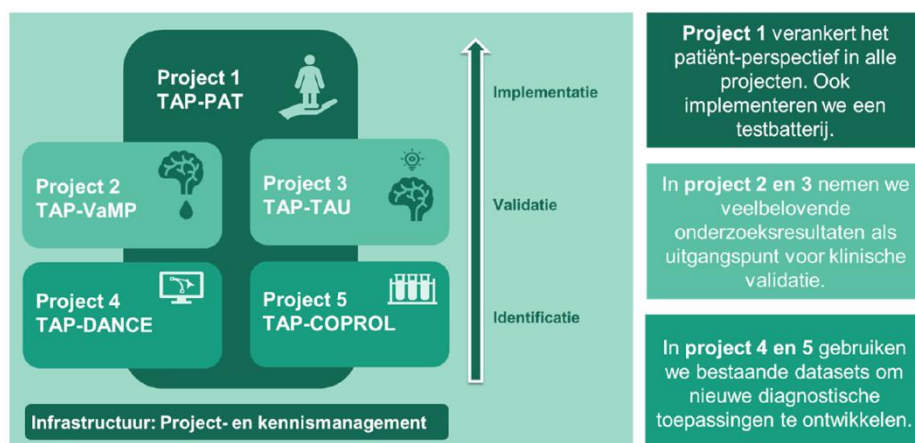
Consortiumprofiel en consortiumpropositie

Onderdeel I: Consortiumprofiel

TAP-Dementia is een landelijk samenwerkingsverband van de vijf Alzheimercentra, UMC Utrecht, gedragswetenschappelijke vakgroepen (VU, AMC, UM), zorginstelling Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis en kennisorganisatie Vilans (facilitator van het Nederlands Geheugenpoli Netwerk, NGN). We bundelen toonaangevende expertise in diagnostiek, gedragswetenschappen, klinische praktijk en kennisimplementatie. Via het NGN betrekken we meerdere geheugenpoli's en zorgen we voor directe aansluiting bij de zorgpraktijk.

De **doelstelling** van TAP is het verbeteren van de poliklinische diagnostiek van dementie door de ziekte van Alzheimer én andere oorzaken. Ons uitgangspunt is dat een goede diagnose **Tijdig, Accuraat en gePersonaliseerd (TAP)** moet zijn. Dit realiseren we door (i) implementatie van bewezen diagnostische testen, (ii) valideren van veelbelovende biomarkers in prospectieve studies, en (iii) ontwikkeling van nieuwe testen op basis van bestaande onderzoeksdata. Even belangrijk is dat deze resultaten daadwerkelijk de praktijk bereiken. Met kennismanagement, focusgroepen, effectenkaarten en samenwerking met het NGN vertalen we nieuwe inzichten naar bruikbare toepassingen, waarmee we structureel bijdragen aan betere zorg en maatschappelijke impact. De verschillende projecten binnen TAP zijn nauw verweven: door expertise, data en methoden te delen versterken zij elkaar, waardoor de opbrengst meer is dan de som der delen.

Onze **visie** is dat een tijdige en gepersonaliseerde diagnose de sleutel vormt voor passende zorg op de geheugenpoli's van nu en met name ook voor toekomstige behandelingen, bij voorkeur in het stadium waarin hersenschade nog beperkt is. In de tweede projectperiode richten we ons daarom, naast diagnostiek, nadrukkelijk ook op **prognostiek**: het verfijnen van diagnoses en het voorspellen van ziekteverloop binnen de poliklinische populatie, zodat zorg en behandeling nog beter afgestemd kunnen worden.



*Figuur 1. TAP-Dementia is het nationale consortium dat zich richt op een **Tijdege**, **Accurate**, en **gePersonaliseerde (TAP)** diagnose van dementie.*

Onderdeel II: Consortiumpropositie: Onderzoekslijnen

Het TAP consortium is nu ruim 3 jaar onderweg in de eerste ronde. We hebben grote stappen gezet richting implementatie van bewezen diagnostische testen en het valideren van veelbelovende biomarkers. Tegelijkertijd roept de huidige stand van wetenschap en praktijk om de ontwikkeling van nieuwe, nog niet bestaande diagnostische testen. Innovatief onderzoek dus, ook onderdeel van TAP, dat resultaten kan opleveren die de basis leggen voor het verbeteren van de zorg van morgen. Door landelijk en multidisciplinair samen te werken op het thema diagnostiek stuwen we ook deze ontwikkelingen richting validatie en implementatie.

De drijfveer van TAP is dat de behoefte in de klinische praktijk het uitgangspunt vormt. Dat toetsen we onder andere door bijeenkomsten van het NGN en focusgroepen met zorgprofessionals.

Hieronder beschrijven we per deelproject de bereikte mijlpalen:

1. TAP-PAT:

Doelstellingen: TAP-PAT verbindt alle deelprojecten en helpt bij het voorbereiden van het implementeren van resultaten uit de deelprojecten in de toekomst. TAP-PAT zet hierbij het perspectief van de patiënt centraal. Daarnaast richt TAP-PAT zich op het implementeren van testen die het denkvermogen, gedrag en dagelijks functioneren meten. Voor het gebruik van de steeds complexer wordende diagnostische testen is het cruciaal dat testresultaten worden gecommuniceerd op een manier die voor de patiënt begrijpelijk is. Daarom werken we aan communicatiestrategie. Om deze strategie daadwerkelijk te laten landen in de praktijk inventariseren we de perspectieven van alle belanghebbenden (onderzoekers, zorgprofessionals, patiënten en naasten). Dit doen wij door middel van focusgroepen en interviews.

Mijlpalen: De focusgroepen met alle belanghebbenden zijn afgerond; evenals het inventariseren van verschillende werkwijzen in Nederland (Geheugenpoli Monitor; Neuropsychologie Monitor). Er zijn hier over meerdere papers verschenen en in voorbereiding, alsmede over de relatie tussen cognitie, IADL en gedrag. Verder zijn we een prototype applicatie aan het voorbereiden (INPAD) in samenwerking met YOD-Included.

2. TAP-VAMP:

Doelstellingen: TAP-VaMP ontwikkelt veelbelovende nieuwe biomarkers, ook voor andere oorzaken dan Alzheimer, en integreert deze in een diagnostisch raamwerk waarbij meerdere pathologieën bij een patiënt kunnen worden vastgesteld. Door validatie in geheugenpoli's leggen we de basis voor implementatie van deze instrumenten in de praktijk. Daarbij optimaliseren we eerst biomarkers voor individuele pathologieën. Die worden vervolgens samen in een panel getest bij patiënten met verdenking op gemengde pathologieën. Hierbij zijn vooral de gebruikerservaringen van zorgprofessionals een belangrijke uitkomstmaat.

Mijlpalen: We hebben een bloed-biomarker panel ontwikkeld waarmee we nu goed onderscheid kunnen maken tussen frontotemporale dementie en de ziekte van Alzheimer. We hebben -voor het eerst- normscores ontwikkeld voor vasculaire hersenschade op MRI die tonen hoe afwijkend de scan van een individuele patiënt is. We hebben een veelbelovende assay geoptimaliseerd voor het aantonen van Lewy body pathologie, en deze testen we nu in een dementie cohort. De multi-center pilot-VaMP studie, waarin het biomarker panel wordt gebruikt bij patiënten met aanwijzingen voor gemengde pathologie is goedgekeurd door de METC en recent van start gegaan.

3. TAP-TAU:

Doelstellingen: TAP-TAU richt zich op het klinisch valideren van de tau-PET scan op de geheugenpoli. Tau-PET is een dure, maar zeer precieze imaging techniek die specifiek en gevoelig is voor Alzheimer pathologie. In TAP-TAU zetten wij een multi-center prospectieve studie op om te bestuderen in welke subgroep van de geheugenpoliklinische populatie deze scan de meeste meerwaarde heeft in het stellen van een diagnose.

Mijlpalen: De TAP-TAU studie heeft goedkeuring van de METC gekregen, tracer productie en distributie is succesvol opgezet, scan protocollen zijn geharmoniseerd en op alle betrokken sites (Amsterdam UMC, UMC Utrecht, UMC Groningen en MC Leeuwarden, en Erasmus MC) is gestart met inclusie. Inmiddels zijn al meer dan 50 deelnemers geïnccludeerd. Daarnaast hebben we een universele methode voor de visuele beoordeling van tau-PET ontwikkeld in samenwerking met de Universiteit van Pittsburgh in de Verenigde Staten.

4. TAP-DANCE:

Doelstellingen: Op dit moment zijn er nog weinig ziekte specifieke biomarkers om gemende oorzaken van dementie in een individuele patiënt vast te stellen, terwijl er wel heel veel informatie gemeten wordt in patiënten. De doelstelling van TAP-DANCE is om modellen te ontwikkelen waarbij met AI technieken de combinatie van verschillende markers en klinische informatie van patiënten identificatie en voorspelling van mengvormen in een individuele patiënt kan verbeteren. Om dit doel te bereiken hebben we 3 subdoelen, namelijk: 1) het ontwikkelen van geavanceerde vasculaire markers met imaging en AI, 2) het ontwikkelen van een AI-model voor de etiologische diagnose van dementie en 3) het integreren en valideren van de modellen ontwikkeld in 1 en 2 voor het beoordelen van mogelijk gemengde pathologieën.

Mijlpalen: We hebben een nieuw 'explainable AI' model ontwikkeld die de relatie tussen laesies door small vessel disease en cognitieve prestaties kan analyseren. Het visualiseert op hersenbeelden welke gebieden mogelijk bijdragen aan de resultaten, wat het diagnostisch proces en communicatie van resultaten kan ondersteunen. Ook hebben we op basis van MRI-beelden subgroepen van patiënten gevonden met mogelijk verschillende ethologieën. Een andere mijlpaal is dat het contract rond is om via 'federated learning' deze en nieuwe modellen te kunnen valideren in meerdere geheugenpoliklinische populaties.

5. TAP-COPROL

Doelstellingen: Er bestaan nu biomarkers om verschillende oorzaken (oftewel pathologieën) van dementie te detecteren. Maar de specifieke moleculaire routes waardoor deze pathologieën ontstaan, zijn nog grotendeels onbekend. Meer inzicht in die routes is belangrijk voor het vinden van nieuwe aangrijpingspunten voor behandelingen. Eerder genetisch onderzoek heeft uitgewezen dat de oorzaken van de verschillende vormen van dementie heterogeen zijn, en dus kunnen verschillen tussen patiënten. Dat heeft waarschijnlijk invloed op de prognose en betekent ook dat er gepersonaliseerde therapie nodig is. Het is van belang om moleculaire markers te ontwikkelen die deze complexiteit kunnen vangen in patiënten. In TAP-COPROL gebruiken we innovatieve proteomic technieken in hersenvocht om ziekte heterogeniteit te onderzoeken, en zo nieuwe klinische biomarkers te identificeren die kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van gepersonaliseerde behandelingen.

Mijlpalen: De onderzoekers hebben nieuwe biologische varianten van de ziekte van Alzheimer ontdekt, die nieuwe aanknopingspunten bieden voor het ontwikkelen van behandelingen op maat. Deze publicatie in *Nature Aging* heeft wereldwijd veel (media) aandacht gekregen. Daarnaast hebben we nieuwe (combinatie van) markers in het hersenvocht gevonden die mogelijk kunnen helpen bij verschillende biologische varianten van frontotemporale dementie.

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

Veelgehoorde vragen van patiënten die op de geheugenpoli komen zijn: Wat is er met mij aan de hand, heb ik of krijg ik dementie, hoe lang houd ik mijn zelfstandigheid, en wat is eraan te doen?

De tweede periode van TAP richt zich op deze belangrijke vragen en rust op twee pijlers:

- 1) het verder valideren en implementeren van veelbelovende diagnostische markers in een geheugenpoli setting en het ontwikkelen van aanvullende markers om diagnostiek in de toekomst nog verder te verbeteren met een persoonlijke "etiologische vingerafdruk".
- 2) het vaststellen van de prognostische waarde van de ontwikkelde markers.

Hierbij zullen we net als in de eerste periode van TAP ons richten op gemengde pathologie, aangezien hier nog weinig gegevens over zijn, terwijl dit in de praktijk veelvuldig voorkomt en leidt tot zowel diagnostische als prognostische onzekerheid.

In de eerste projectperiode van TAP hebben we met de verschillende deelprojecten veel nieuwe kennis, data en modellen ontwikkeld om de poliklinische diagnose van mensen met dementie te verfijnen en om biomarkers te optimaliseren voor implementatie in de kliniek. We willen daarbij de TAP-PAT communicatiestrategieën als startpunt gebruiken voor prognostiek.

We zullen vervolgstappen zetten om de ontwikkelde markers verder in de praktijk te testen op diagnostische (meer)waarde. Denk aan nieuwe panels voor Alzheimer subtypes in TAP-COPROL en AI-modellen in TAP-DANCE, die klaar staan om verder klinisch gevalideerd te worden. Daarbij hebben we nieuwe ontdekkingen gedaan in de eerste projectperiode, waarvoor we nu nieuwe markers willen ontwikkelen. Door de cohorten die in de verschillende deelprojecten van TAP zijn

opgebouwd en verder uitgewerkt te combineren kunnen we validatie en implementatie versnellen. De pilot-VaMP en TAP-TAU cohorten bieden hiervoor een mooie kans.

Daarnaast willen we nu ook de *prognostische* waarde van biomarkers onderzoeken. Tot nu toe is de prognostische waarde voornamelijk onderzocht voor individuele markers, waarin maar beperkt rekening kon worden gehouden met gemengde oorzaken van dementie. De nieuwe markers die we ontwikkeld hebben in de eerste periode van TAP in combinatie met de grote klinische cohorten met gedetailleerde fenotypering en follow-up waarover het consortium beschikt, bieden nu ongekende mogelijkheden om juist de combinatie van markers op het ziekteverloop, oftewel de *prognose*, te onderzoeken. Met *prognose* bedoelen wij hier alle vormen van voorspelling die relevant zijn in de gehele patiënt reis: van het identificeren van personen in een geheugenpoli populatie met een verhoogd risico om dementie te ontwikkelen, tot het inschatten van ziekteprogressie bij gediagnosticeerde patiënten met dementie. Wij verwachten dat we deze belangrijke vragen in de praktijk beter kunnen beantwoorden met de markers die we nu hebben ontwikkeld.

De synergie en structuur die we in TAP hebben opgebouwd, waarbij we onze klinische dataset hebben verrijkt en geharmoniseerd, maakt het mogelijk om in de tweede periode van TAP snel van start te gaan en nog nauwer tussen deelprojecten samen te werken. Zo willen we reeds verzamelde klinische data van patiënten die over de tijd zijn gevolgd in onze poliklinische cohorten verder ontsluiten voor gebruik over de deelprojecten en nauwkeurig het ziekteverloop op cognitief en gedragsniveau, alsmede het dagelijks functioneren in kaart te brengen. We willen bestaande prognostische tools (zoals ADappt uit het Aboard consortium) verbeteren door rekening te houden met gemene pathologiën die dementie veroorzaken in een patiënt. Ook willen we aan de hand van de nieuwe moleculaire markers uit TAP-VAMP, TAP-TAU en TAP-COPROL onze AI-modellen van TAP-DANCE verder ontwikkelen om deze hierin te integreren en daarmee op patiënt niveau de mate van progressie te voorspellen, en communicatie tools ontwikkelen voor arts en patiënt in TAP-PAT. Daarnaast willen we de patiënten die nu zijn geïncludeerd in de pilot-VaMP en TAP-TAU klinisch volgen over de tijd, om prospectief de prognostische waarde te onderzoeken van de diagnostische testen in een klinische populatie met gemengde oorzaken van dementie. Voor optimale implementatie en aansluiting op de behoeften van de doelgroepen zullen we wederom inzetten op actieve samenwerking en communicatie met zorgprofessionals (o.a., NGN) en willen we dit verbreden (o.a., Odensehuizen en academische werkplaatsen). Met TAP2 beogen we een raamwerk af te leveren waarmee door de combinatie van patiënt karakteristieken en biomarkers inzicht kan worden gegeven in factoren die bijdragen aan het ontstaan en verloop van de ziekte in een individuele patiënt. Zo staan we klaar voor toekomstige gepersonaliseerde behandelingen die zich richten op specifieke pathofysiologische processen van een individuele patiënt.

Wat (welke aanvullende expertise) heeft u daarvoor nodig?

Het TAP consortium is al sterk multidisciplinair, met klinische wetenschappers, artsen, psychologen en andere experts op o.a., gebied van techniek, bioinformatica en patiënt communicatie. Dit onderstreept de brede kennis die nodig is om de diagnostiek op de polikliniek te verbeteren. Wij streven naar focus en richten ons op het maken van impact in de klinische praktijk. We zijn benieuwd naar de collaboratieve workshop, hoewel we op dit moment zelf geen specifieke expertise binnen ons consortium missen. We zien zeker kansen om samen te werken met andere consortia, en zo het implementeren van nieuwe kennis in de praktijk te versnellen. Daarbij denken wij bijvoorbeeld aan het testen van nieuwe biomarkers die geïdentificeerd worden in het MODEM consortium, in bestaande cohorten en reeds verzamelde data. Daarnaast zien we kansen voor samenwerkingen met andere consortia door modellen en resultaten uitwisselen. Bijvoorbeeld (en niet gelimiteerd tot) met BIRD-NL ten aanzien van de validatie van onze prognostische modellen in een niet klinische populatie, en omgekeerd. Samen met het Dempact consortium zouden we willen werken aan een plan om de impact van onze resultaten te vergroten.