



Het Alzheimermysterie

Hersenstichting



ZonMw



KBO Leidsche Rijn
De Schalm, De Meern

Sophie van der Landen, 8 september 2023



Disclosures

ABOARD

ABOARD is een publiek-private samenwerking, die financiering ontvangt van ZonMW Nationaal Dementieprogramma (#73305095007) en Health~Holland, Topsector Life Sciences & Health (PPS-toeslag; #LSHM20106). Meer dan 30 partners dragen in kind en/of in cash bij. ABOARD ontvangt ook financiering van Gieskes-Strijbisfonds en Edwin Bouw Fonds.

www.aboard-project.nl.

Alzheimercentrum Amsterdam:

- Aegon Nederland, Alzheimer Nederland, Stichting Steun Alzheimercentrum Amsterdam, Heineken Nederland, stichting Alzheimer & Neuropsychiatrie Foundation, Genootschap tot Steun Alzheimercentrum, Alzheimer Rally and many others.

Commercial consortium partners:

- Life-MI, Brain Research Center, AVID, Winterlight labs, Danone-Nutricia, ADx Neurosciences, Roche AG, Novartis-NL, Biogen, Philips, Combinostics, Castor, Neurocast, Zorgverzekeraars Nederland.

Contract research partners:

- Biogen, FujiFilm-Toyama.

Grant funding:

- NWO, ZonMW, CVON, EU-JPND, EU-IMI, Alzheimer Nederland, Hersenstichting, Health~Holland Top Sector Life Sciences & Health, Stichting Dioraphte, Gieskes Strijbis Fonds, Edwin Bouw Fonds, Pasman stichting, stichting Equilibrio.

Sophie van der Landen receives no personal compensation from any of the above or others except the Amsterdam UMC.



Even voorstellen

Sophie van der Landen

Neuropsycholoog en promovenda

Sinds 2018 werkzaam bij het Alzheimercentrum



4D FUTURE project



4D FUTURE: detecting and diagnosing dementia using digital tools

Doel = verbeteren van de huidige dementiezorg en -diagnostiek met gebruik van digitale instrumenten. Waar hebben patiënten en zorgprofessionals behoefte aan?



**Amsterdam IADL
Questionnaire**



Alzheimer; de getallen

ADI 2015: 47 miljoen – 131 miljoen 2050

WHO 2021: 55 miljoen – 139 miljoen 2050

- Meest relevante sociale + gezondheids crisis 21^e eeuw
- Regeringen wereldwijd NIET voorbereid op de uitdagingen van Alzheimer op gebied gezondheid, sociaal en financieel
- Als regeringen nu snel handelen om onderzoeks en zorgstrategieën te ontwikkelen, kunnen we het tij keren





Nationale Dementiestrategie

Missie:

Mensen met dementie en hun naasten kunnen als waardevol lid van onze samenleving functioneren en goede ondersteuning en zorg ontvangen. Er wordt voldoende wetenschappelijk onderzoek gedaan naar mogelijke preventie, behandeling en genezing van dementie.

Thema's:

1. Dementie de wereld uit
2. Mensen met dementie tellen mee
3. Steun op maat bij leven met dementie



Wetenschappelijk onderzoek



Nationale
Dementiestrategie

2021-2030

April 2023
ABOARD
spring meeting



ABOARD: op weg naar behandeling op maat

Doel: NL voorbereiden op een toekomst mét behandeling op maat (Personalized Medicine) voor Alzheimer

Uniek, nationaal consortium
>30 partners uit de hele kennisketen:
academie, zorginstellingen, kennisinstellingen,
bedrijven, maatschappelijke organisaties



Eerste consortium Nationale Dementiestrategie én Kennis- en Innovatie
Agenda (Health~Holland) Missie IV Dementie
Looptijd: 2021 – 2026

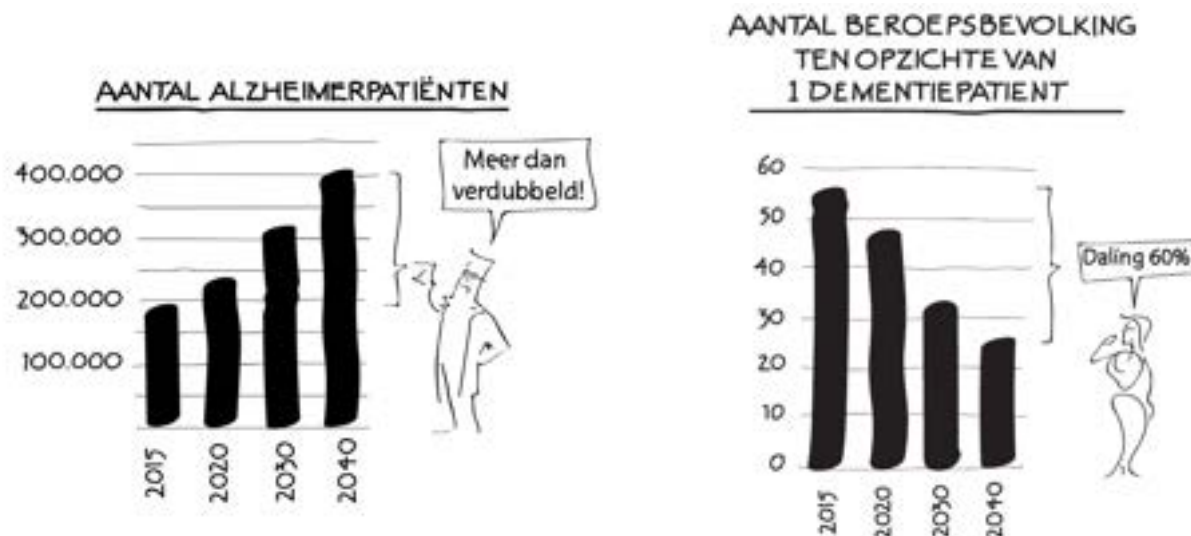
Daarover straks meer; nu eerst de basics



Wist u dat...

De ziekte van Alzheimer

- de allerduurste ziekte is (budget VWS: ~ 5 miljard!)?
- mantelzorgers heel hoog risico hebben op angst en depressie?
- de aantallen snel toenemen, terwijl de beroepsbevolking steeds kleiner wordt (→ wie moet voor hen zorgen!)?



Alzheimermysterie



HOE kan het
dat we van zo'n GROTE ziekte nog zo WEINIG weten

- Waarom krijgt iemand alzheimer?
- Of waarom niet (wie is beschermd)?
- Hoe ontstaat alzheimer?
- Hoe kun je alzheimer aantonen?
- Hoe kunnen we het genezen of voorkómen?



oorsprong

diagnostiek

preventie

.. Maar er is ook al veel bereikt!



diagnostiek

Het begint met een goede diagnose

McKhann , Neurology 1984

1984: NINCDS-ADRDA criteria

-
- Memory impairment
 - + Other cognitive impairment
 - Decline from previous
 - Impact on daily living
 - Progressive
 - Not due to other disorder
-

- Concept *probable AD* tijdens leven
- (Seniele) dementie vanaf nu ziekte
- Pathologische kenmerken geen onderdeel
- Diagnose *per exclusionem*



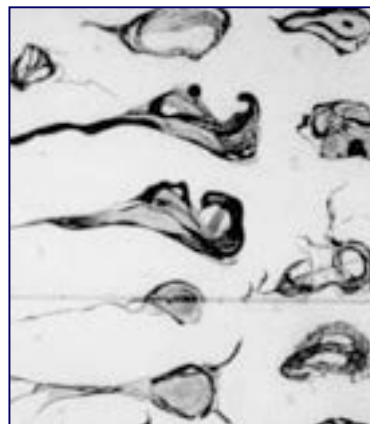
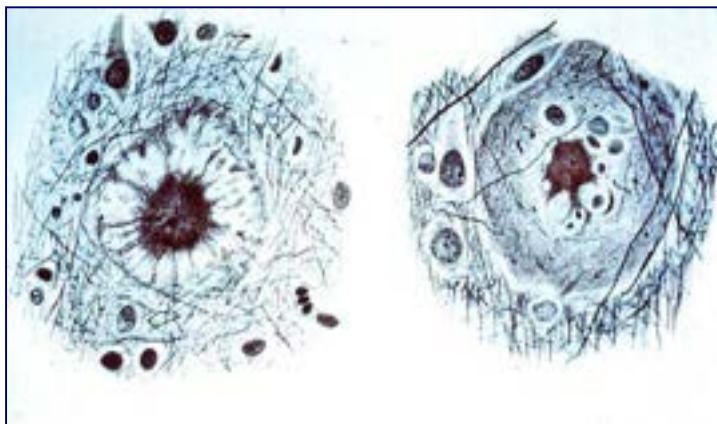
De uitdaging van de diagnose

Diagnose gebaseerd op klinische criteria

Ziekte veroorzaakt door hersenschade:

(i) amyloid plaques, (ii) tau tangles

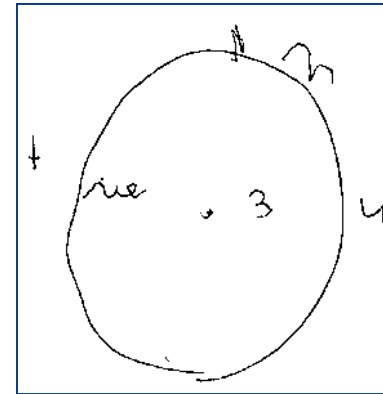
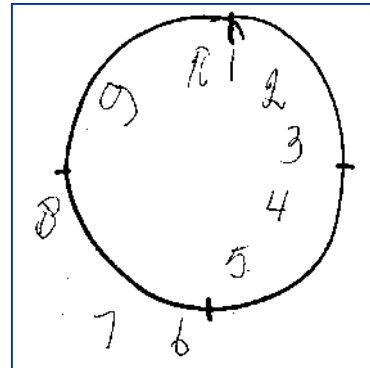
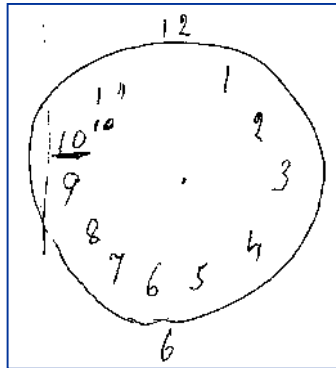
→ Microscopisch klein





Bij een gevorderd beeld...

.. kunnen de klinische criteria volstaan



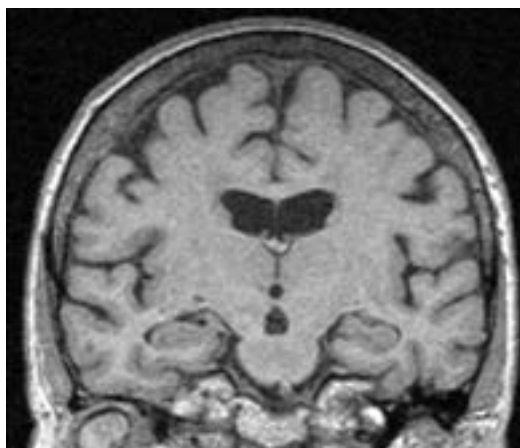
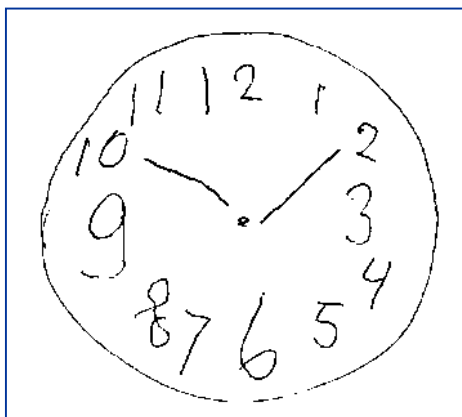
Kloktekening: 23.10



Maar de uitdaging...

Wat als:

Zorgen over geheugen, maar tests niet conclusief?





Ontwikkelingen in diagnostiek

Nieuwe diagnostische testen grootste onderzoeks-succes:



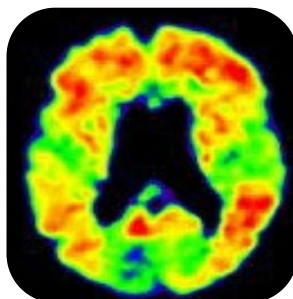
MRI

- Cerebrale atrofie
- Hippocampus atrofie



CSF

- Amyloid beta + tau



PET

- Amyloid PET

- Alzheimer pathologie *in vivo* (accurate diagnose)
- Alzheimer pathologie vóór dementie



NIA-AA diagnostische criteria

McKhann, Alz&Dem 2011; Albert Alz&Dem 2011; Sperling Alz&Dem 2011

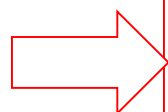
- Alzheimer hersenschade is aanwezig vóór dementie

Criteria voor

- Dementie
- MCI
- Preklinische AD

- Biomarker als bewijs voor AD pathofysiologie

Biomarker bewijs te gebruiken om dementie met *lage*, *medium*, or *hoge* waarschijnlijkheid toe te schrijven aan AD

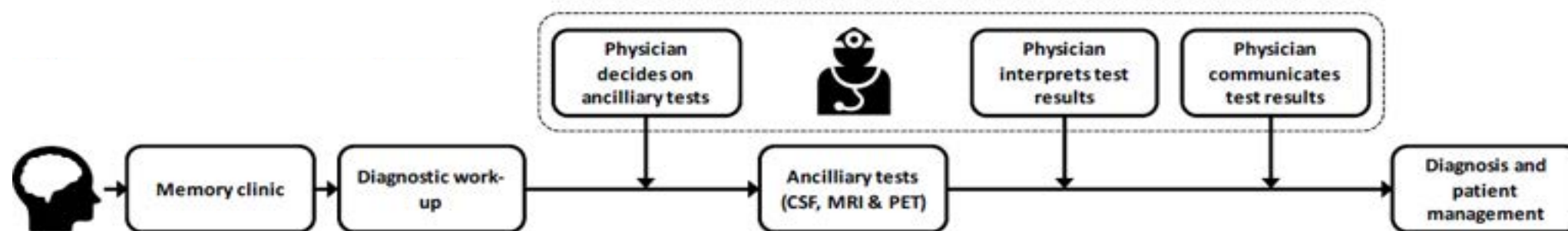


Richtlijnen voor hoe in te passen in klinische praktijk ontbreken...



Patient journey

Geheugenklachten/zorgen → geheugenpoli



Wanneer welke test?

Beste toepassing test?

Wat wil de patiënt?

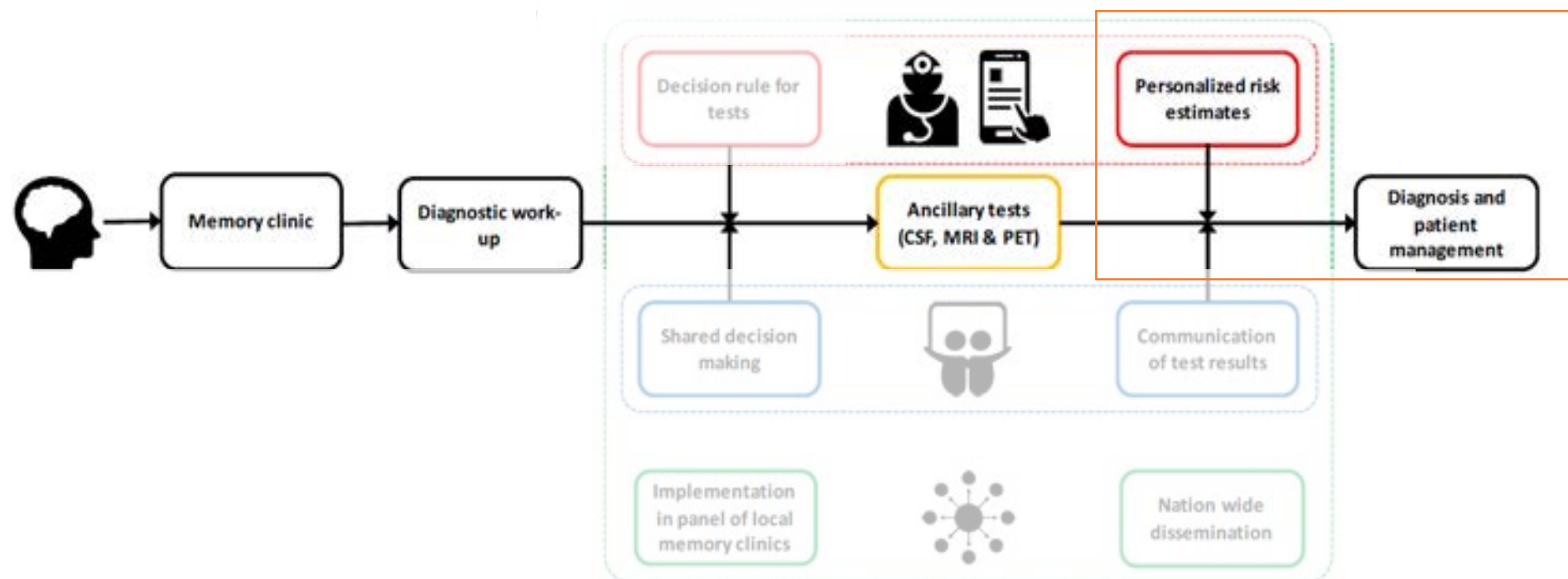
Wat betekent testresultaat voor patiënt?

Hoe leg je het uit?



Risicopredictie bij de individuele patiënt

Als dementie maar MCI (milde cognitieve stoornissen), dan wordt diagnose prognose





MRI + eiwitmarkers in MCI: wat betekent het?

MRI: atrofie

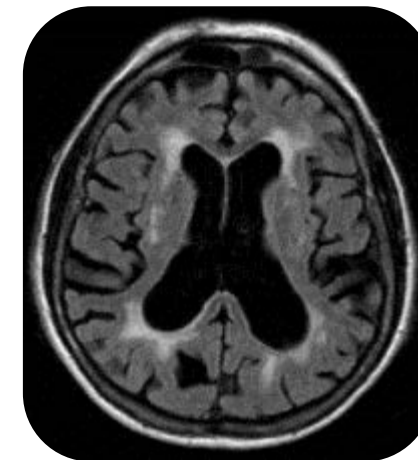
Hersenvocht : amyloid beta + tau

Eerder onderzoek: verschil op groepsniveau.

Maar: vertaalslag naar individu niet eenvoudig

Amsterdam Dementia Cohort: 525 MCI

Interpreteren testresultaat in de context van leeftijd, geslacht, geheugentest



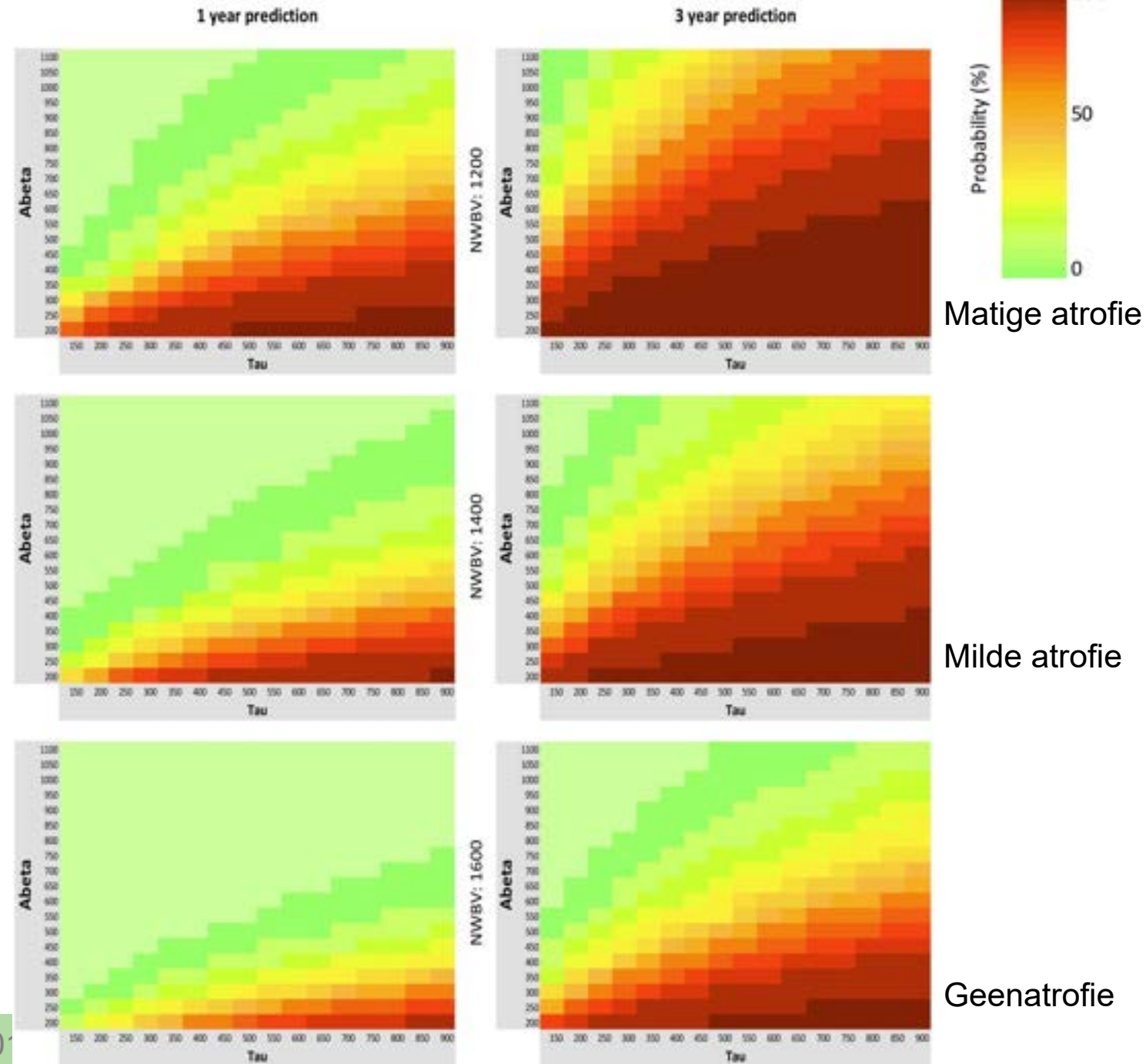
Prognose

Casus:

- Vrouw van 60 jaar
- MMSE=24

Risico 1 jaar 16%

3 jaar 58%



Prognose

Casus:

- Vrouw van 60 jaar
- MMSE=24

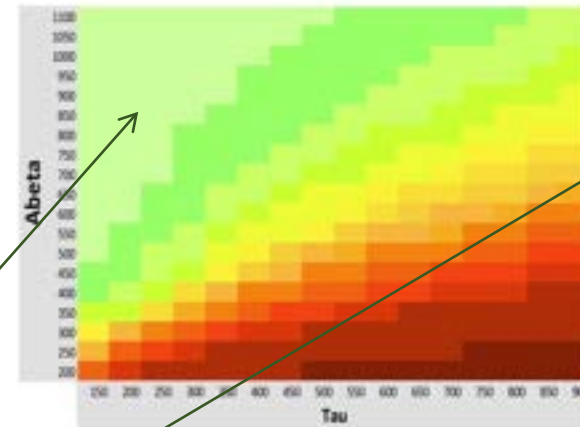
Risico 1 jaar 16%
3 jaar 58%

MRI: matige atrofie

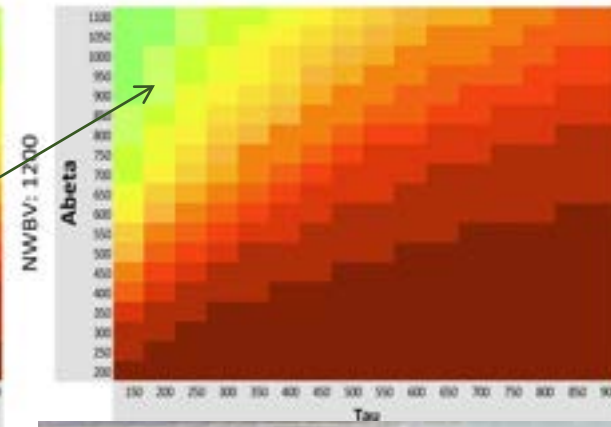
CSF: normaal

Risico 1 jaar 2%
3 jaar 15%

1 year prediction



3 year prediction



Probability (%)



Matige atrofie

Risico model geeft geïndividualiseerde prognose.

Met name om **gerust te stellen** als markers normaal zijn.

- wereldwijd toepasbaar
- met app voor gebruik in praktijk





ADappt: ondersteunt risicocommunicatie

Kans berekenen - ADappt

ADappt is een rekenhulpmiddel dat een schatting geeft van de kans dat een patiënt die zich op de geheugenpoli presenteert met milde cognitieve stoornissen (MCI) binnen 1, 3 en 5 jaar dementie ontwikkelt.

Deze schatting wordt gemaakt op basis van leeftijd, geslacht en MMSE-score (de kans zonder aanvullende diagnostische tests). Met gegevens over de MRI en/of biomarkers in de labuur volgt een aangepaste schatting van de kans op dementie.

Tool

Wanneer de patiënt is een...

Levensduur (jaar)...

MMSE score (0 - 30)...

10.2% 35.9% 51.9%

1 jaar 3 jaar 5 jaar

Uw situatie

Uw situatie...

1 jaar

3 jaar

5 jaar



Diagnostiek: wat wil de patient eigenlijk?

Willen de mensen zo'n prognose wel? Moet je die diagnostische test wel doen? Iedereen is anders: een goed gesprek is de basis voor passende diagnostiek

Wij ontwikkelden animaties om beter voorbereid naar de geheugenpoli te gaan.

- Wat kunt u verwachten?
- Waar heeft u vragen over?
- Wat wilt u weten?

Voor het eerste bezoek én het uitslag gesprek

<https://youtu.be/l5zFk4cPCiE>



Zodat het diagnostisch proces optimaal aansluit bij de wensen van patient en familie



Wat is bereikt: diagnose

- Vroeger: diagnose *per exclusionem*. Nu: inclusief
- Diagnose = startpunt verdere ziekte
- Voorwaarde voor ontwikkelen therapie

→ Gereedschappen om het ziekteproces te bestuderen



...en dat is de
grootste
winst!

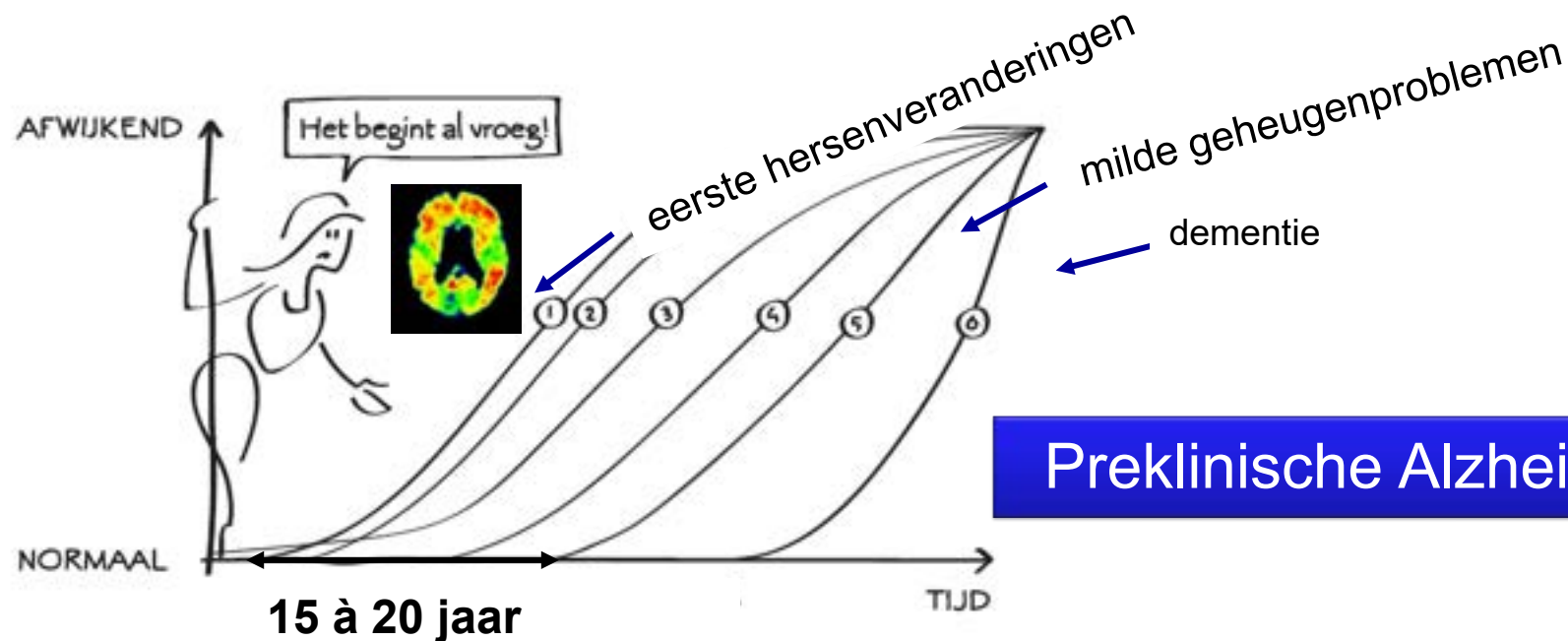




Alzheimer ontstaat geleidelijk

Dementie obv ziekte van Alzheimer is slechts klinisch manifeste stadium

Het langste deel van de ziekte speelt zich af vóór dementie (15-20 jaar)

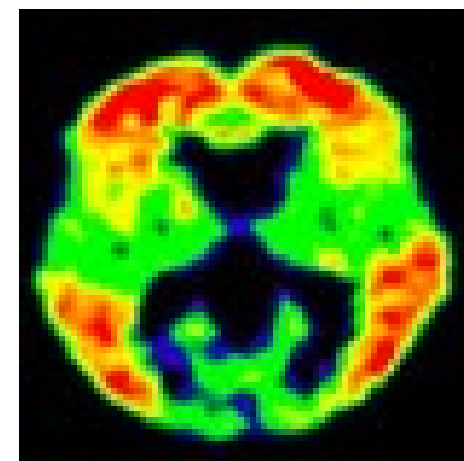




Amyloid bij gezonde ouderen: PET

Villemagne, Ann Neurol 2011

- PET-scan in 35 AD + 65 MCI + 106 gezonde controles
- PET-scan positief: AD 97%; MCI 69%; **controles 31%**
- PET-scan positieve controles: 25% MCI of AD na 3 jaar
(1 PET-scan negatieve controle kreeg MCI)

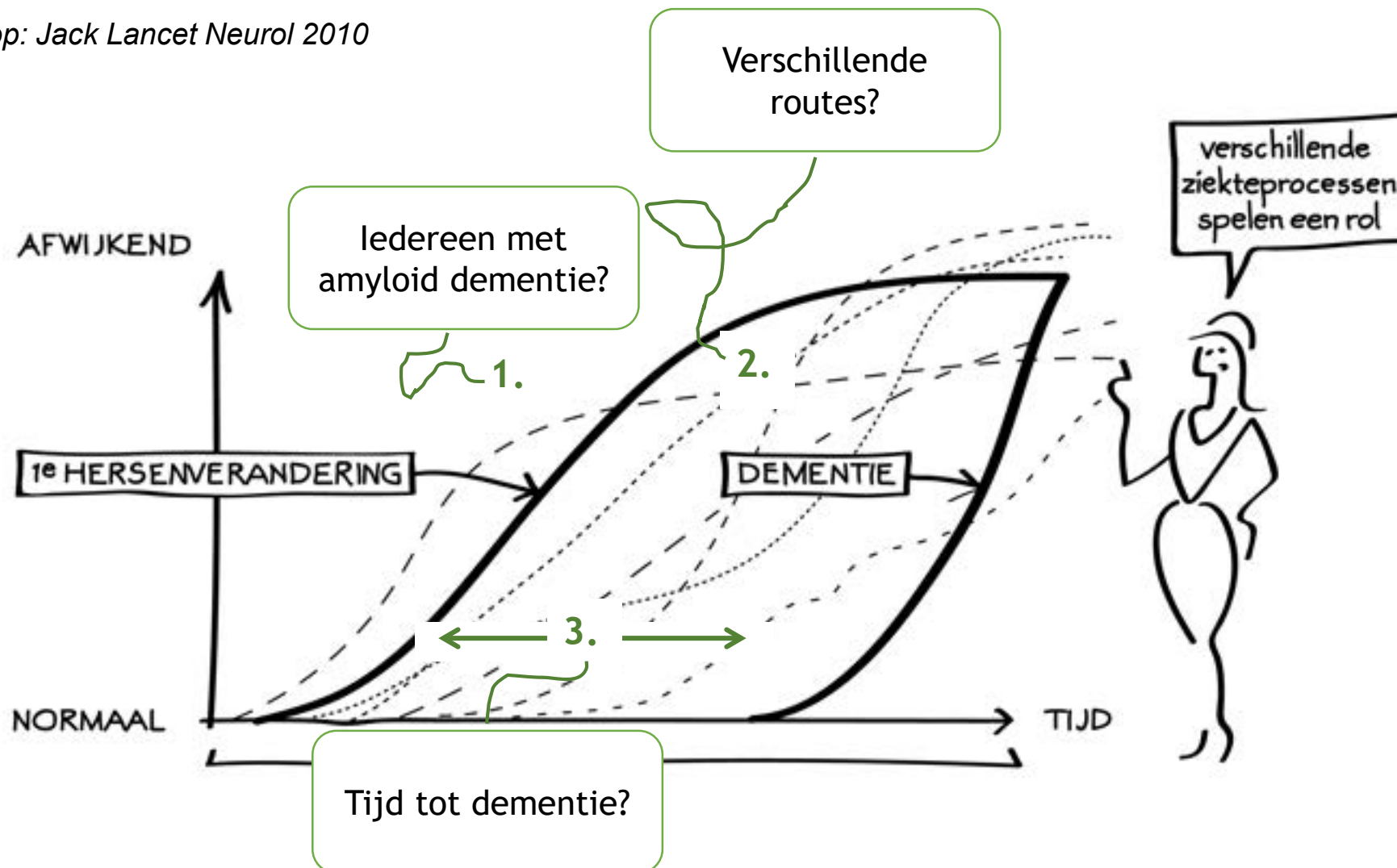


Amyloid PET-scan



Hoe ontstaat Alzheimer?

geinspireerd op: Jack Lancet Neurol 2010





Hersenveranderingen ontdekken: biomarkers

Subjective Cognitive Decline (N=693; 60±9yr, 41%F, MMSE 28±2)

A: Amyloid

T: Tau

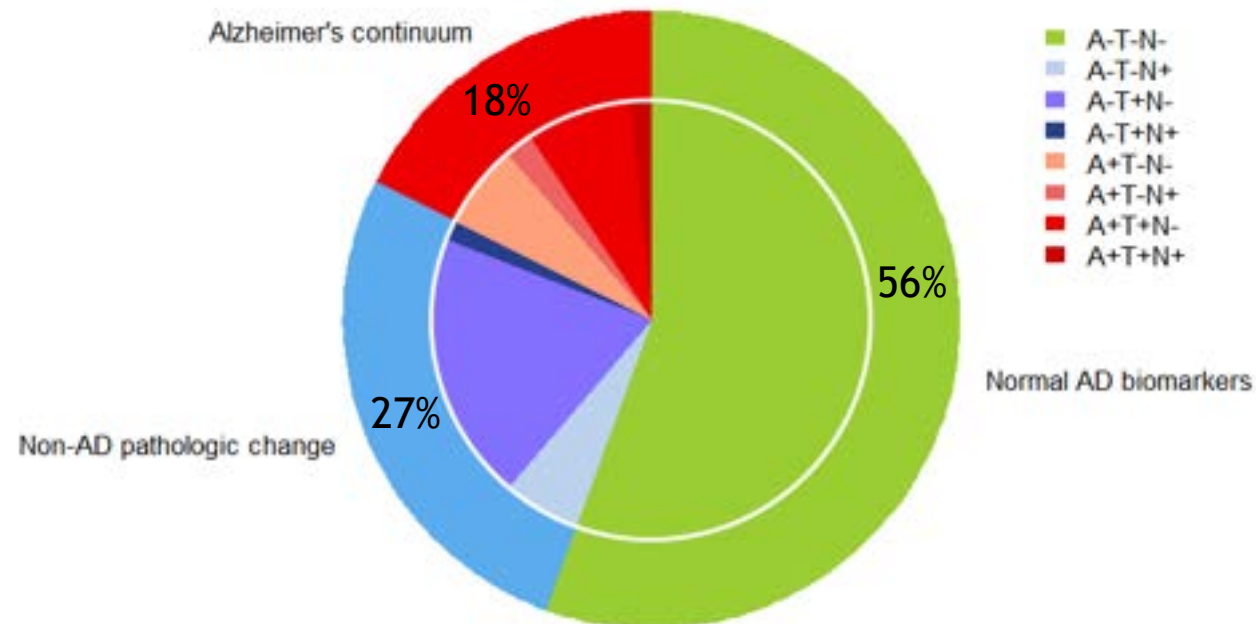
N: Neurodegeneratie

“ATN-systeem”

Meerderheid; A-T-N-

1 op 5: amyloid

1 op 4: tau of neurodegeneratie



Klinische relevantie?



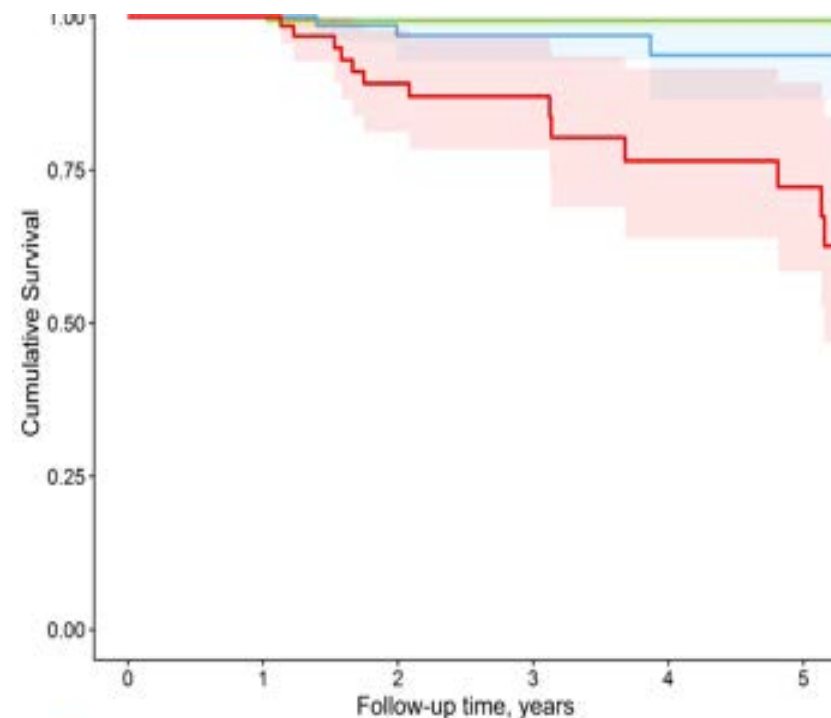
ATN-systeem toegepast bij gezonde mensen

N = 693 SCD (60±9 jr, 41%F, MMSE 28±2)

Met follow-up: n = 342 (3±2 jr)

21 (6%) dementie

Hoger risico dementie in A+ profielen

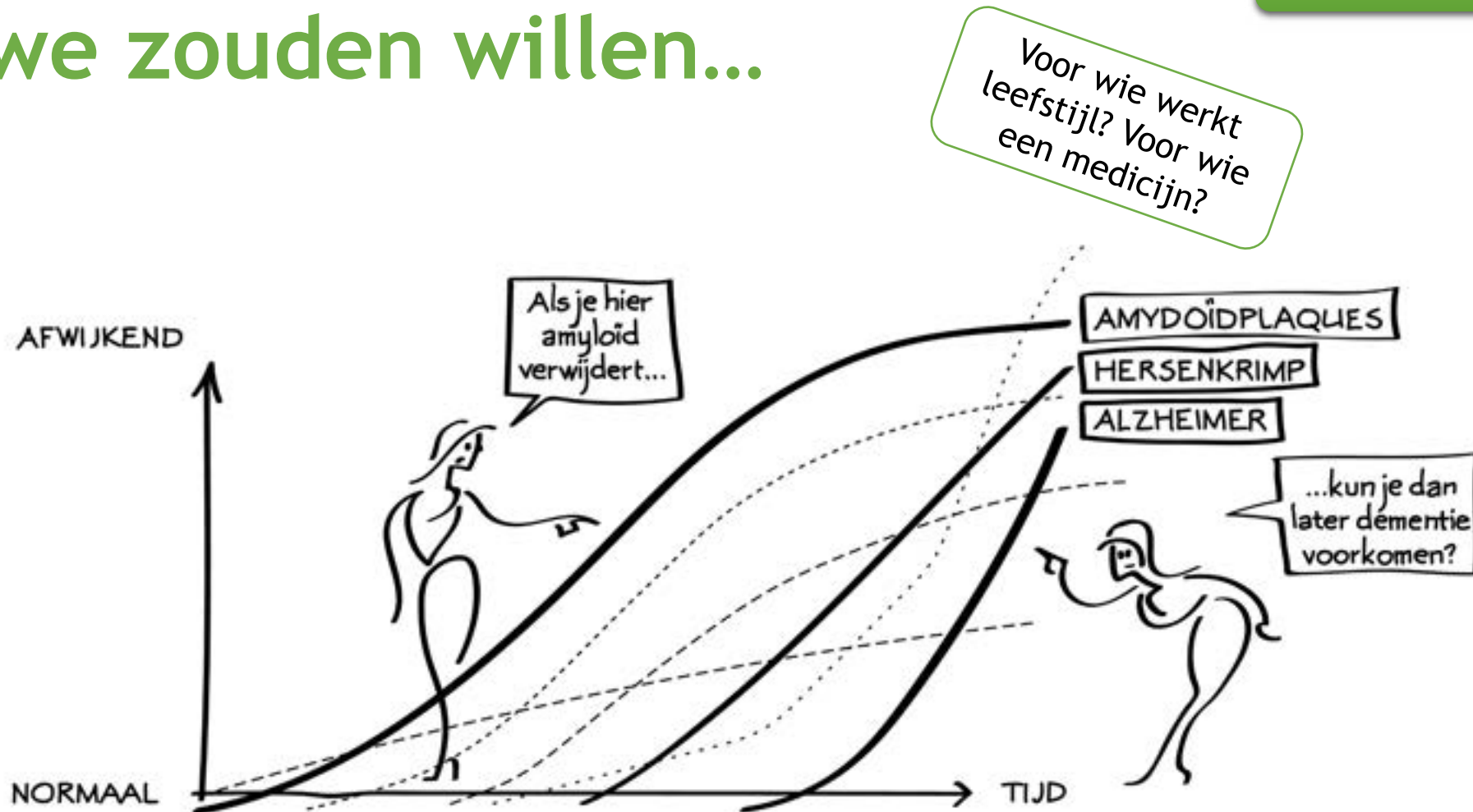


Op groepsniveau: amyloid ~achteruitgang.
Kan je niet direct vertalen naar individu!



preventie

Wat we zouden willen...





Medicijn aan de horizon

FDA full approval Leqembi juli 2023

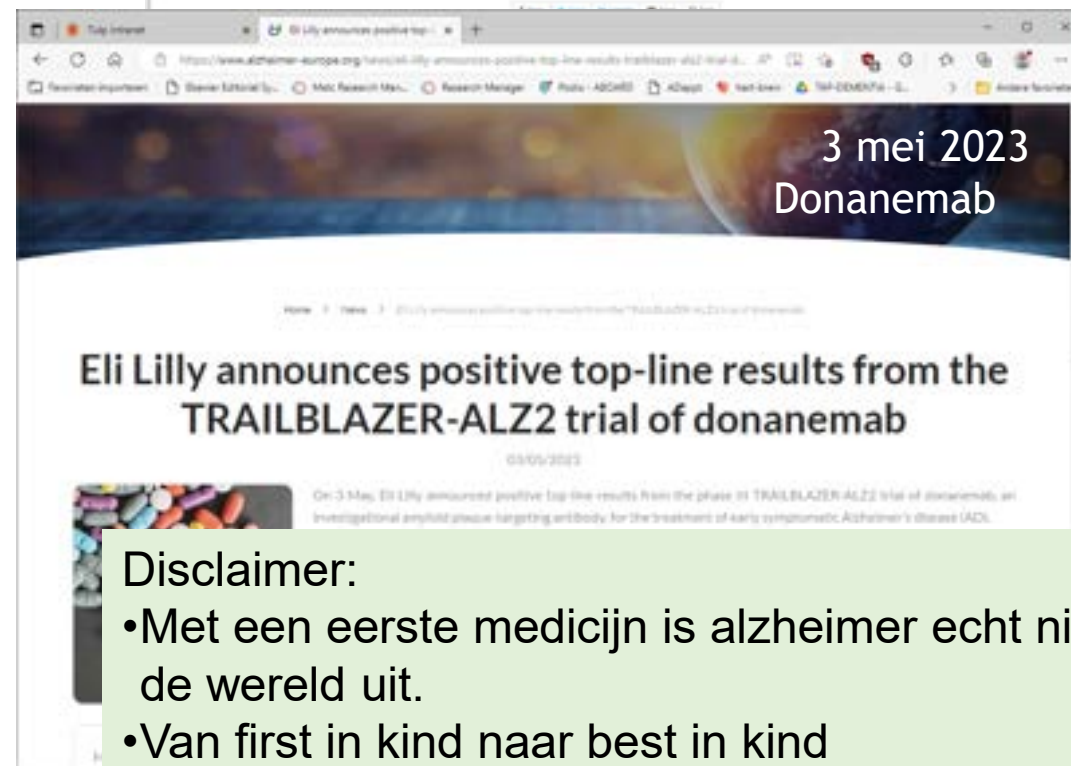
Q1 2024: uitspraak EMA

Positieve resultaten Donanemab AAIC 2023

Q4 2023: uitspraak FDA

indiening EMA volgt

- Consistent effect; hersenschade én functioneren
- Bescheiden effect
- Risico op bijwerkingen



Disclaimer:

- Met een eerste medicijn is alzheimer echt niet de wereld uit.
 - Van first in kind naar best in kind
 - En andere targets (different kind)
- Wél mijlpaal. Nu moment om na te denken: hoe kan dit vorm krijgen?



Voorkomen beter dan genezen

We weten uit grote epidemiologische onderzoeken:
Gezonde leefstijl → dementie risico ↓

12 modificeerbare risicofactoren

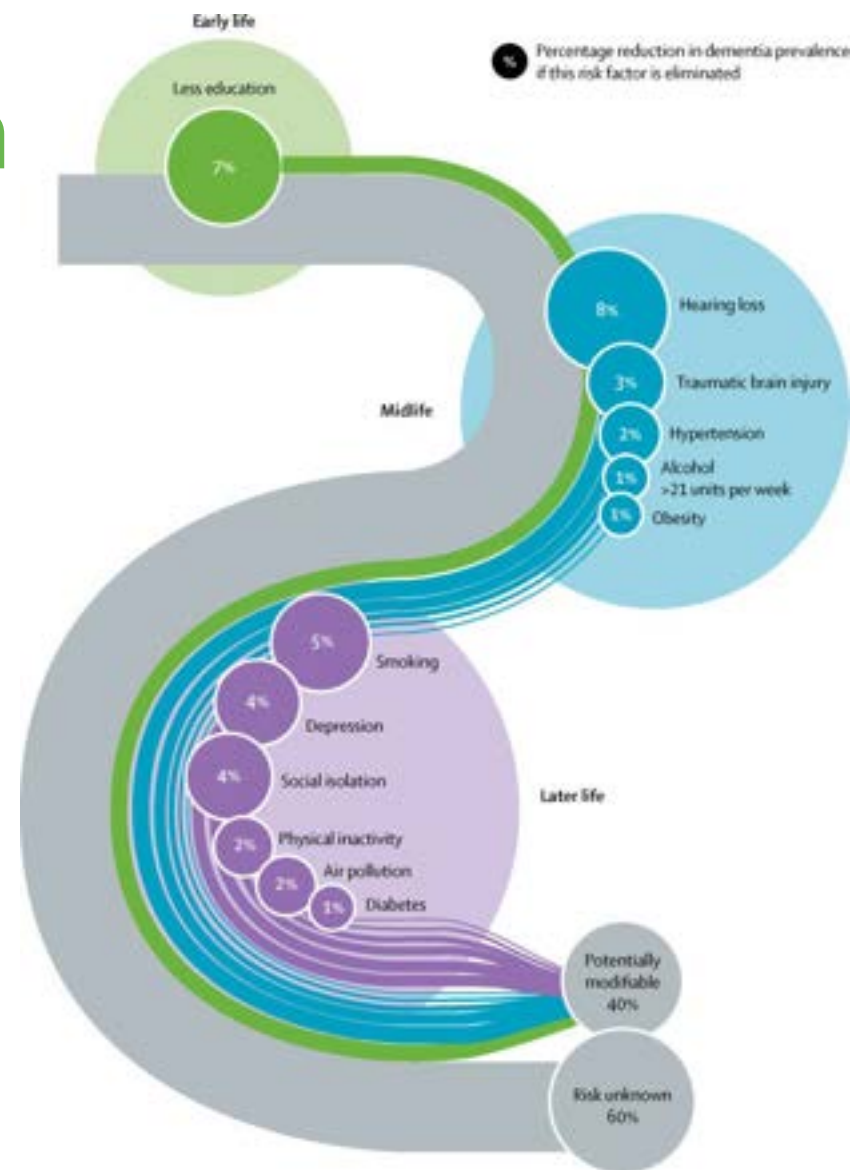
early life: opleiding

midlife: hoge bloeddruk, obesitas

late life: depressie, sociale isolatie

Tot wel 40% dementie risico

Bijna alle bewijs uit
observationeel onderzoek



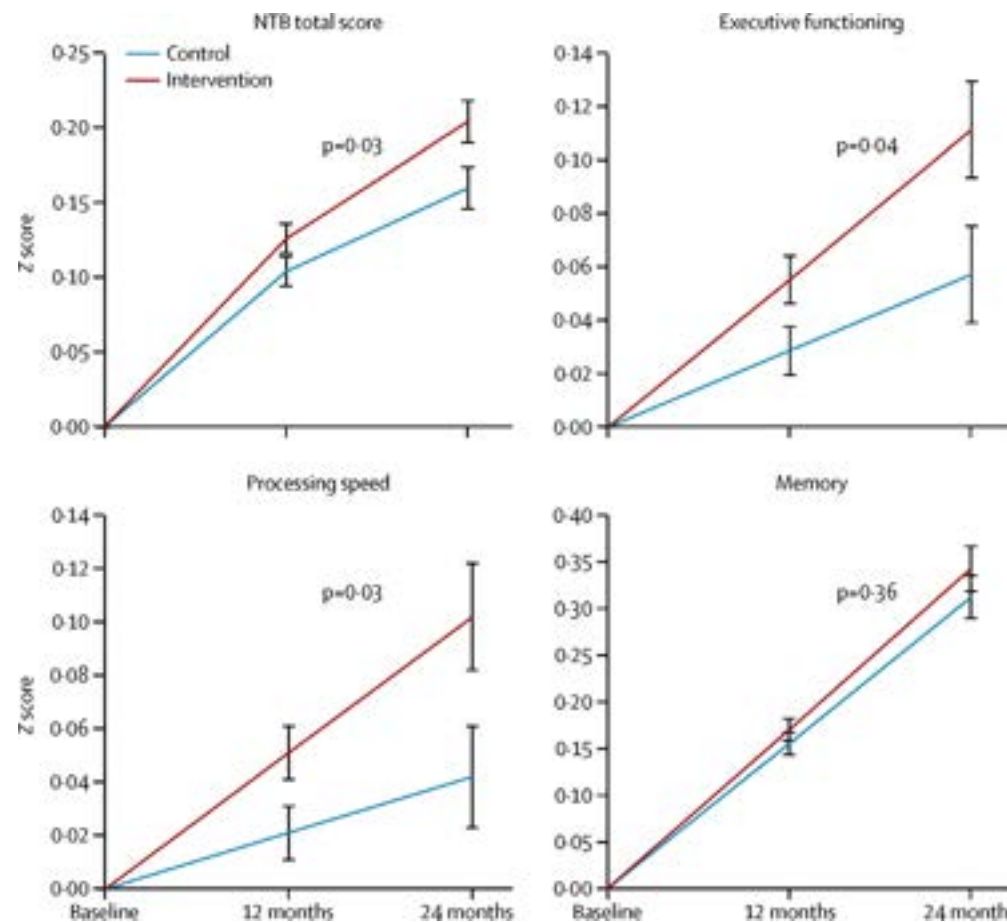


Leefstijl als interventie: de FINGER studie

Multi-domein leefstijl-interventie: dieet + bewegen + cognitieve training + bloeddruk

- Cognitief normaal of iets beperkt (n=1260)
- 2 jaar
- Significant effect (cognitieve testbatterij)

Leefstijl kan helpen (een beetje)!





Eén zwaluw maakt geen zomer: FINGER-NL

Wereldwijd: reproducieren, harmoniseren, samenwerken

NL: grootschalige leefstijl-interventie; 1206 deelnemers

Wie:

cognitief normale mensen

met risicofactoren voor cognitieve achteruitgang

Wat:

Leefstijl interventie (lage intensiteit/ hoge intensiteit)

8 aspecten

Hybride (online én offline)

Resultaten afwachten





Op de goede weg?

Barnes & Yaffe Lancet Neurol 2011; de Bruijn BMC Med 2015

- Westerse wereld: groei lijkt minder dan voorspeld.
- Goed voor lijf = goed voor hersenen
- NB: Voor de overige 60% onverminderd op zoek!

Ontwikkelingen gaan snel

Ook nog veel werk te doen





En dat was de aanleiding voor ABOARD

<https://youtu.be/Wd5Uaj1Jgqg>





Paradigmashift

Focus op stadia vóór dementie

→ preventie: medicijnen én leefstijl

One size does *not* fit all;

biologie

voorkeuren & wensen



Alzheimer stoppen
vóóordat het begonnen is

Vorbereidingen treffen voor Personalized medicine voor Alzheimer

Dit kan niemand alleen – hiervoor is
alle hens aan dek nodig.



ABOARD (A Personalized Medicine Approach for AD)

Publiek-privaat consortium: >30 partners

Academie, zorginstellingen, kennisinstellingen, bedrijven, maatschappelijke organisaties

Van fundamenteel tot toegepast en implementatie

5 jaar: 2021-2026





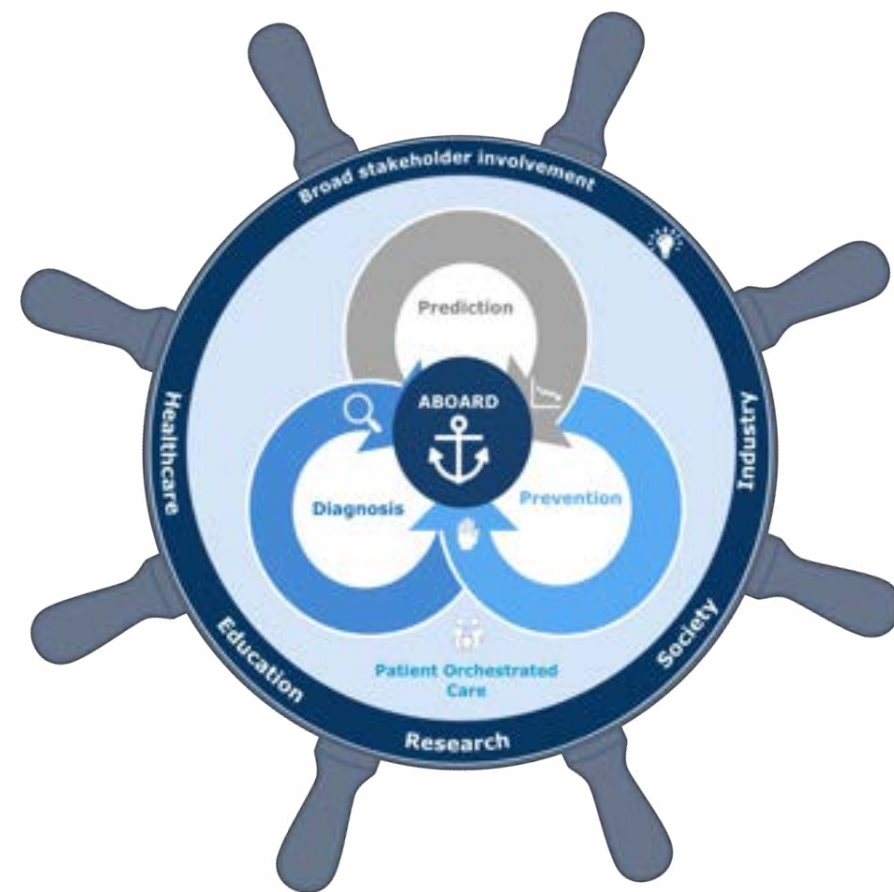
ABOARD: op weg naar behandeling op maat

Missie: NL klaar voor *personalized medicine* voor Alzheimer

ABOARD draagt bij aan:

- precieze diagnostiek
- individuele voorspelmodellen
- gepersonaliseerde preventie
- zorg op maat

Onderzoekers uit heel Nederland werken samen
met elkaar
met andere maatschappelijke partijen





Waar staan we nu

Start april 2021; nu ruim 2 jaar op weg.

Halfjaarlijkse meetings: netwerk-functie

Per kwartaal: ABOARD webinar, externe nieuwsbrief



April 2023



Staat u al op onze
blijf-op-de-hoogtelijst?
www.aboard-project.nl



Waar staan we nu

Start april 2021; nu ruim 2 jaar op weg.

Halfjaarlijkse meetings: netwerk-functie

Per kwartaal: ABOARD webinar, externe nieuwsbrief

Actief (social) media: #aboardproject

Ook internationale outreach

Werken aan de generatie van de toekomst: Juniors on Board

Staat u al op onze blijf-op-de-
hoogtelijst?
www.aboard-project.nl



Eén van de projecten...



ABOARD-cohort

Voorspellingen zijn slechts zo goed als het voorspelmodel.

En geen enkel model is perfect. Extra uitdagingen:

- Alzheimer: hele ziekte-traject 20-30 jaar
- Uitkomsten die ertoe doen
- Toepasbaar voor 'de gewone patient'

Doelstelling ABOARD-cohort:

- Bestuderen hele ziekte-traject ahv vragenlijsten en klinische gegevens
- (ook) door linken met bestaande data (e.g. CBS, Vektis, Register Dementiezorg Ondersteuning)
- Toestemming om uit te nodigen voor toekomstige studies

Doelgroep: iedereen met (risico op) ziekte van alzheimer of andere vorm van dementie.

Nationale dataverzameling.



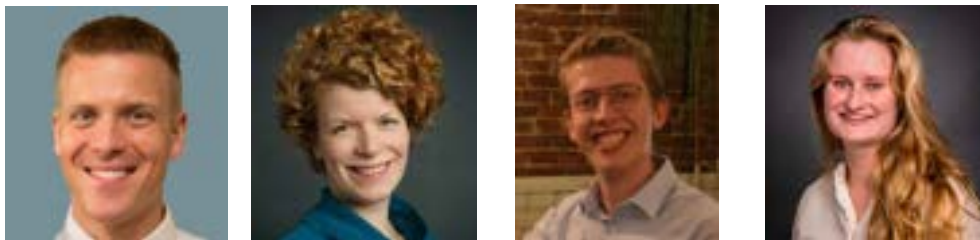
ABOARD-cohort: bijzondere aanpak

Maatschappelijk initiatief:
zoveel mogelijk burgers bij alzheimer onderzoek betrekken

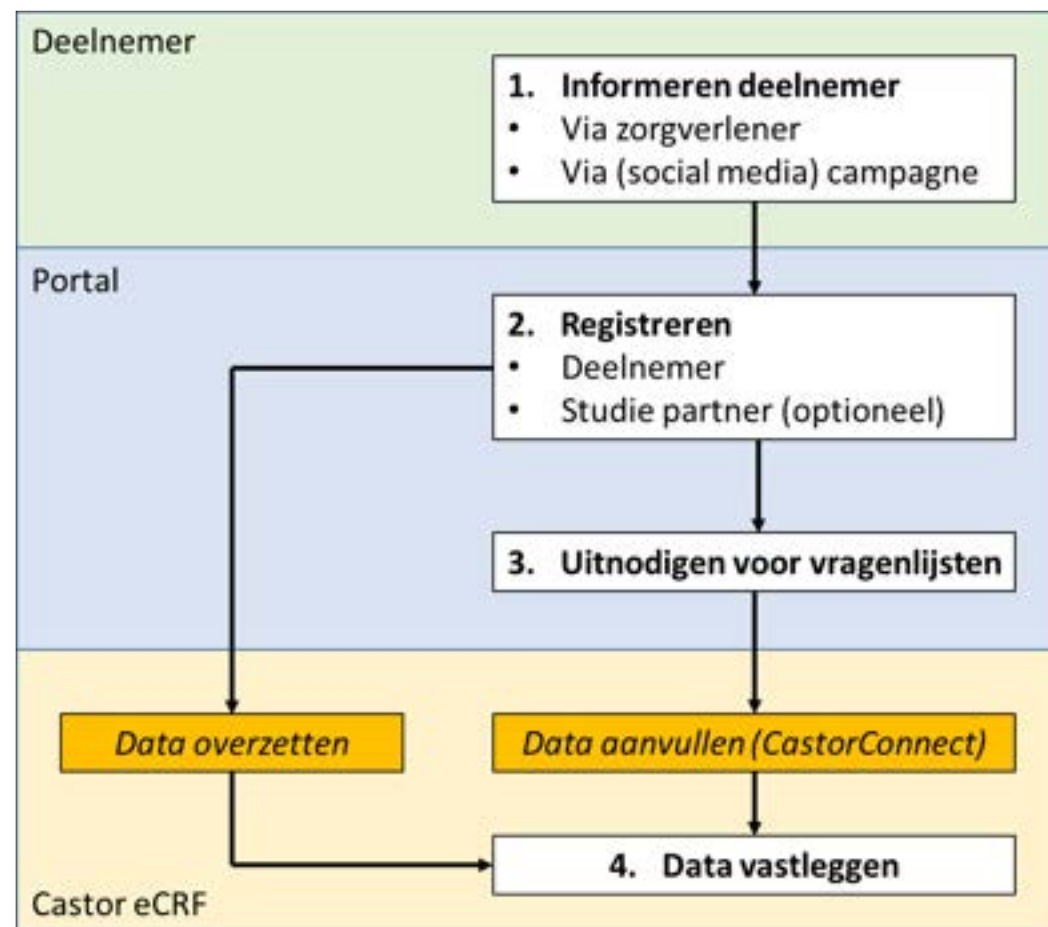
Vernieuwende elementen:

- Direct-to-participant
- Geheel online
- Governance: principe data portabiliteit.

ABOARD-cohort team:



Casper de Boer, Hanneke Rhodius, Floor de Jong, Sophie van der Landen



Hoe vinden we u?



In het buurthuis!



Social Media Campagne



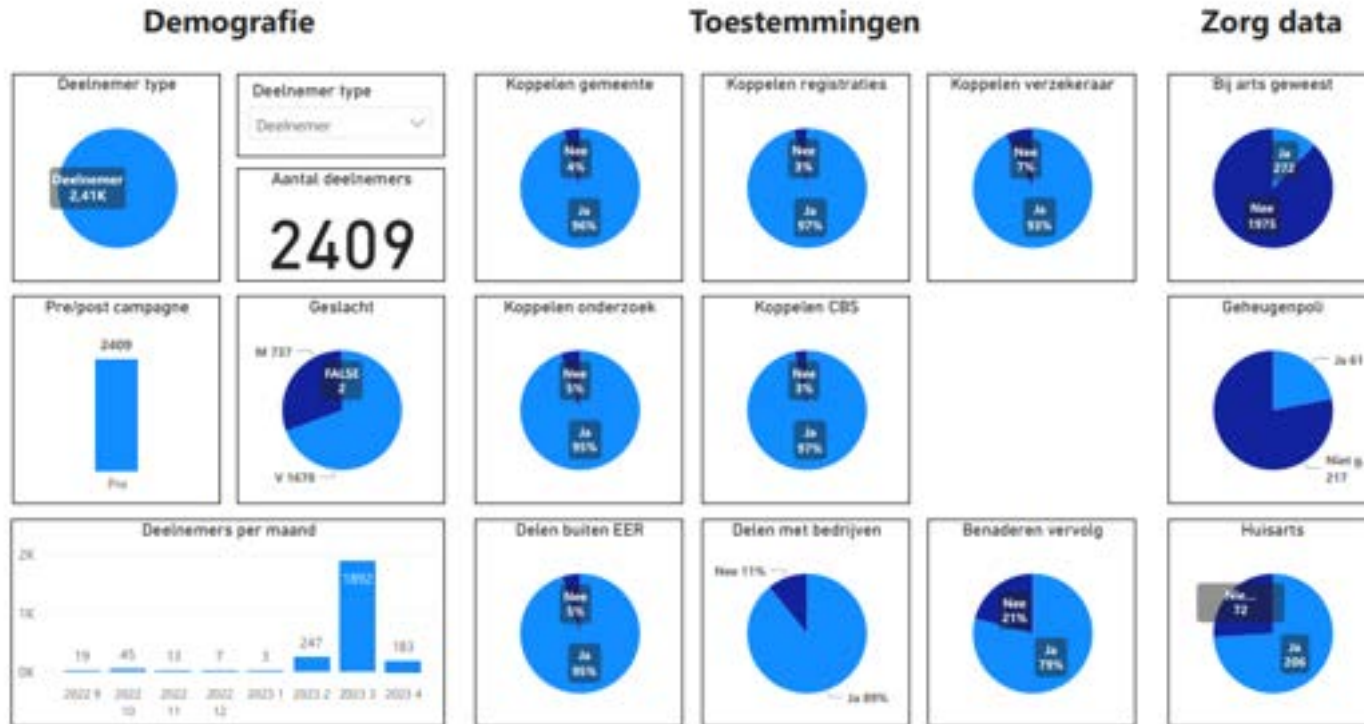
Televisie: 9 maart 2023



Via zorgverlener



ABOARD-cohort: waar we staan



Zoveel mogelijk burgers betrekken bij Alzheimer-onderzoek

Faciliteren samenwerking door data delen en add-on studies



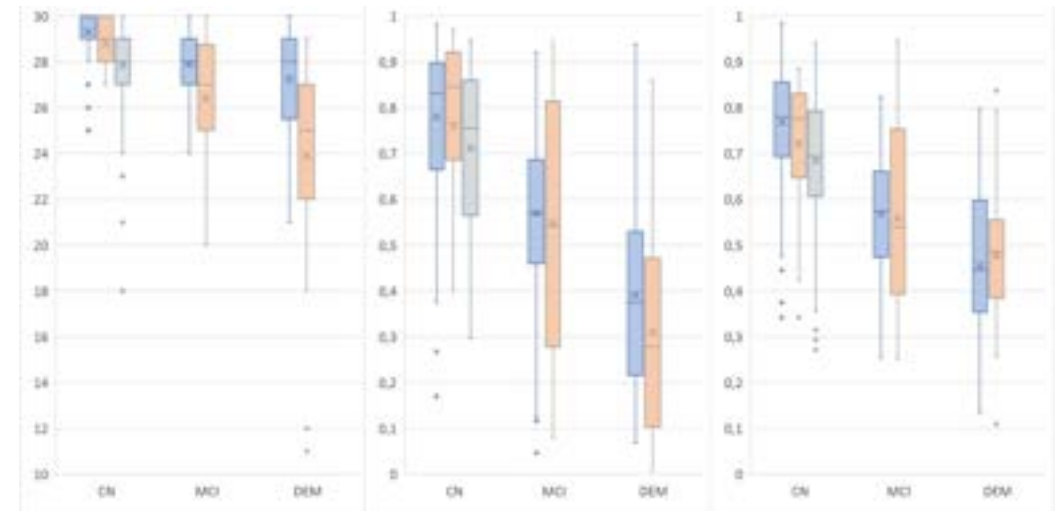
Een online cognitieve test

cCOG: 6 componenten

- Onmiddellijke en uitgestelde herinnering
- Reactietijden
- Trailmaking test A + B
- Herkenning gefragmenteerde letters



Sophie van der Landen
Hanneke Rhodius



- Werkt net zo goed als paper&pencil
- Eenvoudig te herhalen

- Bruikbaar in verschillende settings
- Verbeteren, verkorten → ABOARD Cohort



Geheugen meten zonder testen?



Matthijs Keijzer

Neurokeys: passief monitoren via smartphone

- Meet gebruik toetsenbord → heel veel variabelen:
 - Tijd tussen letters & woorden
 - Aantal type-fouten
 - Sensor data (bv. Hoe houden mensen hun telefoon vast)
 - En veel andere variabelen!

Haalbaarheidsstudie: smartphone monitoren als digitale biomarker; wat zijn de eerste learnings?

- Doorlopend monitoren → Evalueren in grote groep
- In het echte leven → Tevens kwalitatief onderzoek
- Schaalbaar en toegankelijk → Project Matthijs!





Alzheimer: waar staan we nu



We staan pas aan het begin!

diagnose

- Diagnose = start inrichten zorg
- Voorwaarde ontwikkeling medicijn

oorsprong

- Route 1e verandering → dementie?
- Oorsprong ziekte sleutel tot therapie

preventie

- Voorkomen is beter dan genezen
- Leefstijl én medicijnen

ABOARD cohort

Bestuderen verloop héle ziekte; van risico tot gevorderde dementie
Door koppelen met bestaande gegevens vermijden we dubbel werk

Op weg naar behandeling op maat voor Alzheimer



Meer weten?

Meld u aan voor nieuwsbrief en webinar: www.aboard-project.nl

**ALZHEIMER
UITGELEGD**
Gratis webinars over alzheimeronderzoek

**BEDANKT VOOR UW
AANWEZIGHEID!**
-
volgende webinar

**VRIJDAG 2 JUNI 2023
14.00 - 15.00 UUR**

"BLOEDBIOMARKERS VOOR
ALZHEIMER; KLAAR VOOR DE
PRAKTIJK?"

Aanmelden: www.aboard-project.nl

ABOARD
SAMEN ALZHEIMER STOPPEN VOOR HET START


Charlotte Teunissen

Meld u aan om mee te doen: www.aboard-cohort.nl



Alzheimersocks: want elke stap telt

Pre-order via
www.teamalzheimer.nl/winkel



Pre-Order Alzheimer Socks 2023

€8,99



Pre-Order Alzheimer Sport Socks

€9,99



Alzheimercentrum Amsterdam
Amsterdam UMC

MUZIEKGLIM OLIV

