

Projektantrag des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) bei der Herbert-Worch-Stiftung

Antikörper-Therapie bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung

Modul A: Integration eines kollaborativen Care Managements in die Antikörper-Therapie bei Menschen mit Alzheimer Erkrankung (ICAM) / Integrated Collaborative Antibody-Therapy Care Management for people living with Alzheimer's Disease (ICAM)

Antragstellende: Bernhard Michalowsky, Wolfgang Hoffmann

Modul B: Etablierung von Blut-Biomarkern zur Vorhersage und Monitorierung von Nebenwirkungen neuer Antikörper-Therapien bei Menschen mit Alzheimer-Erkrankung / Establishment of blood biomarkers for predicting and monitoring side effects of new antibody therapies in people with Alzheimer's disease

Antragstellende: Gabor Petzold, Anja Schneider

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Bonn.

Zusammenfassung Modul A

Hintergrund: Die Zulassung krankheitsmodifizierender Antikörpertherapien, wie Lecanemab (Leqembi), markiert einen Meilenstein in der Behandlung der frühen Alzheimer-Erkrankung. Die Therapie erfordert jedoch hohe medizinische, organisatorische und psychosoziale Ressourcen, was Patienten und Angehörige vor erhebliche Herausforderung stellt, insbesondere mit Blick auf die Organisation von regelmäßigen Infusionen und MRTs, dem Erkennen von Nebenwirkungen sowie dem Treffen von Therapieentscheidungen und deren Anpassung an den Behandlungsverlauf. Um eine kontinuierliche, effektive und sichere Therapie zu gewährleisten, bedarf es einer strukturierten, sektorenübergreifenden Begleitung. Das am DZNE entwickelte kollaborative Dementia Care Management (DCM) hat sich in vorangegangenen Studien als wirksam und kosteneffektiv bewährt, wird aktuell in den S-3 Leitlinien empfohlen und könnte die aufwändige Therapie und dessen Wirksamkeit sowie Sicherheit signifikant unterstützen.

Zielstellung: Anpassung des bestehenden DCM an die Bedarfe der Antikörpertherapie (Modul A1), Umsetzung eines Therapie-begleitenden Dementia Care Management und Auswertung hinsichtlich Zugang, Behandlungskontinuität und -zufriedenheit (Modul A2) sowie Wirksamkeit und Kosten-Effektivität im Vergleich zur Antikörper-Therapie ohne begleitendes Care Management (Modul A3).

Methode: Multizentrische, prospektiv-randomisierte, kontrollierte Studie mit 300 Patienten (n=150 Antikörpertherapie + Care Management vs. n=150 Antikörpertherapie alleine) über acht Jahre an drei Gedächtnisambulanzen mit einer Baseline sowie einer 12 Monats-Nacherhebung. Die Rekrutierung erfolgt in drei Kliniken in Mecklenburg-Vorpommern. Die Anpassung des DCM an die Gegebenheiten der Antikörpertherapie sowie der Bedarfe der Betroffenen für die Therapie erfolgt über eine Analyse bisheriger Interventionsstudien. Die Analyse der Therapiekontinuität und der Behandlungszufriedenheit erfolgt über die detaillierte Erfassung der auftretenden Therapieabbrüche und deren objektiver und subjektiver Ursachen sowie über die Fragebögen CSQ-8 und TSQM. Die Wirksamkeit und Kosten-Effektivität des therapiebegleitenden DCM im Vergleich zur Antikörpertherapie allein erfolgt unter Einbezug der Lebensqualität (EQ-5D, EQ-HWB, DemQol), der Alltagseinschränkungen (ADCS-MCI-ADL) sowie der Kosten-Effektivität (FIMA, RUD) über multivariate Regressionsmodelle (quantitativ).

Erwartete Ergebnisse: Es wird erwartet, dass das Therapie-begleitende Dementia Care Management die Behandlungskontinuität und -zufriedenheit, die Lebensqualität und Alltagsfunktion sowie die Kosten-Effektivität verbessert. Die Studie liefert damit weltweit erstmalig Evidenz zur Unterstützung der Antikörpertherapie durch ein strukturiertes, kollaboratives Versorgungsmodell.

Zusammenfassung Modul B:

Hintergrund: In der Europäischen Union sind Antikörpertherapien gegen Frühstadien der Alzheimer-Erkrankung zugelassen worden (Lecanemab) oder befinden sich kurz vor der Zulassung (Donanemab). Diese Medikamente ermöglichen erstmals eine krankheitsverlaufsmodifizierende, kausale Therapie. Allerdings kommt es bei einem signifikanten Anteil von Patienten zu teilweise erheblichen Nebenwirkungen (sog. ARIAs), so dass ein besseres Verständnis sowie blutbasierte Biomarker, die derartige Nebenwirkungen zuverlässig vorhersagen, ebenfalls dringend erforderlich sind.

Zielstellung: Wir werden am DZNE-Standort Bonn Alzheimer-Patienten, die am Universitätsklinikum Bonn Antikörpertherapien erhalten, in einer dezidierten wissenschaftlichen Beobachtungsstudie (DESCRIBE-TREATMENT) klinisch (neurologisch-psychiatrisch), neuropsychologisch, bildgebend und biomarker-basiert langzeituntersuchen. Primärziel unseres Projektes ist es, anhand von Blutproben dieser Patienten blutbasierte Biomarker Nebenwirkungen frühzeitig vorhersagen zu können.

Methode: I.R. dieses Projekts soll ein Biomarker etabliert werden, der das Erkennen von ARIAs frühzeitig und präzise aus Blutproben ermöglichen soll. Dafür soll ein Verfahren entwickelt werden, um sog. extrazelluläre Vesikel aus Blut aufzureinigen, die spezifisch von Gefäßzellen des Gehirns abgegeben wurden. In diesen Vesikeln soll dann das alzheimerspezifische Protein amyloid-beta quantifiziert werden. Dieser Biomarker soll zunächst in der DZNE Patientenkohorte DZNE-CAA (Zerebrale Amyloidangiopathie) und der DZNE gesunden Kontrollkohorte DANCER getestet werden. Anschließend ist eine Testung in Patienten mit ARIAs unter Amyloid-Antikörpertherapie geplant. Dazu sollen Blutproben aus der DZNE-Studie DESCRIBE-TREATMENT verwendet werden. DESCRIBE-TREATMENT ist eine geplante multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie, in der alle Patienten, die an universitären Spezialambulanzen an DZNE-Standorten Antikörpertherapien erhalten, eingeschlossen und langzeituntersucht werden. Vor und während der Therapie werden Blut und Liquor asserviert, insbesondere bei Auftreten von ARIAs, so dass mit diesem Biomaterial eine Testung der Vesikel als potentieller Biomarker möglich sein wird.

Erwartete Ergebnisse: Wir erwarten, sehr wichtige Erkenntnisse zur Genauigkeit und Vorhersagemöglichkeit von extrazellulären Vesikel als Biomarker schwerwiegender Nebenwirkungen von Antikörpertherapien bei der Alzheimer-Erkrankung gewinnen zu können. Wir erhoffen uns hierdurch eine Etablierung eines ersten blutbasierten Biomarkers zur Früherkennung und zum Verlaufsmonitoring.

Hintergrund

Die Zunahme der Prävalenz und Inzidenz der Alzheimer-Erkrankung ist eine große Herausforderung international, aber besonders auch für das deutsche Gesundheitssystem. Aufgrund der demographischen Entwicklung steigt die Zahl der Betroffenen stetig an [1, 2]. Damit verbunden sind komplexe Versorgungsbedarfe, welche die bestehenden Gesundheitssysteme erheblich belasten, sowie erhebliche Versorgungskosten, welche sich auf jährlich rund 40 Mrd. € für Menschen mit Alzheimer-Demenz belaufen [3, 4]. Bisherige Bestrebungen, die Lebensumstände von Menschen mit Demenz (MmD) zu optimieren, zielten darauf ab, eine möglichst frühzeitige, umfassende und adäquate Diagnostik, Therapie, und Versorgung zu ermöglichen. Hinzu kommen ab diesem Jahr erstmalig therapeutische, krankheits-modifizierende Ansätze, wie die vor der Einführung stehenden Antikörpertherapie mit Lecanemab (Lecanemab) oder Kisunla (Donanemab), dessen Zulassung zeitnah erwartet wird [5]. Diese Therapien bieten erstmals eine krankheitsmodifizierende Wirkung und potenziell eine langfristige Stabilisierung der kognitiven Funktionen sowie der Alltagsfunktionen und damit von Selbständigkeit und Autonomie bei Patienten mit Alzheimer.

Die Therapien sind jedoch aufwändig und anspruchsvoll, erfordern eine engmaschige medizinische Überwachung sowie intensive psychosoziale Unterstützung der Patienten und ihrer Angehörigen. Die Behandlung mit Lecanemab erfolgt als intravenöse Infusion alle 14 Tage (bei Donanemab alle 4 Wochen) in Memory-Kliniken oder Facharztpraxen [6], wobei innerhalb der ersten 15 Monate quartalsweise MRTs verpflichtend sind sowie zusätzliche ereignisbezogene MRTs bei auffälligen Symptomerscheinungen (bei ca. 20 % der Patienten) anfallen. Die Behandlungskontinuität der Therapien ist hierbei von zentraler Bedeutung, um den therapeutischen Nutzen der Therapie voll auszuschöpfen. Angesichts des aufwändigen Therapieprozesses mit regelmäßigen Infusionen in Zentren sowie begleitender bildgebender Kontrollen ist eine hohe Adhärenz der PatientInnen essenziell. Nur durch eine konsequente Durchführung der Behandlung lässt sich eine signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression erreichen. Eine strukturierte Begleitung, strenge Überwachung und enge Anbindung an spezialisierte Einrichtungen sind entscheidend, um potentielle Nebenwirkungen (*amyloid-related imaging abnormalities*, ARIAs) früh zu erkennen, Therapieabbrüche zu vermeiden und den langfristigen Therapieerfolg sicherzustellen zu können [7]. Diese Nebenwirkungen verursachen bei einigen Patienten teilweise schwerwiegende Symptome (Hirnschwellung, epileptische Anfälle, Verwirrung, Hirnblutungen) und stellen eine bedeutende Komponente in der individuellen Therapieabwägung, Adhärenz und allgemeinen Akzeptanz dar.

Die Antikörper-Therapie ist daher eine erhebliche Herausforderung für die Versorgungsakteure und ist gleichzeitig mit erheblichen Kosten verbunden. Leider existiert bislang keine umfassende begleitende Versorgungsstrategie hierfür. Darüber hinaus sind die positiven Effekte der Therapien insgesamt zwar klar belegt, jedoch gibt es eindeutige Hinweise auf Subgruppeneffekte – so profitieren Männer stärker als Frauen [8] und Patienten mit dem genetischen ApoE4-Polymorphismus entwickeln häufiger Nebenwirkungen [5]; andererseits zeigen Patienten ein besseres Ansprechen, wenn das alzheimerassoziierte Protein tau in geringeren Mengen im Gehirn vorhanden ist [9]. Eine personalisierte Indikationsstellung ist allerdings aktuell nicht möglich. Auch existieren bisher keine guten Marker oder Modelle, um ARIAs unterlaufender Therapie vorherzusagen. **Modul B** dieses Antrags hat sich zum Ziel gesetzt, einen blutbasierten Biomarker für die Prädiktion und Früherkennung von ARIAs zu entwickeln.

Kollaborative Care Management Modelle, welche dazu dienen, die postdiagnostische Versorgung zu verbessern und Patienten und deren pflegende Angehörigen zu unterstützen, haben ein

erhebliches Potential, die Antikörper-Therapie durch eine individuelle, engmaschige Begleitung und Unterstützung der Menschen mit Alzheimer Erkrankung und deren Angehörigen zu verbessern. Am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Rostock/Greifswald wurde ein solches Konzept, das Dementia Care Management, entwickelt und positiv evaluiert. Dieses sektorenübergreifende, kollaborative Versorgungskonzept zielt auf die systematische Erhebung von Versorgungsbedarfen, die Integration multiprofessioneller Interventionen und die individuelle Begleitung der Patienten und deren Angehörigen ab, stets in enger Abstimmung mit den verschiedenen Akteuren des Versorgungs- und Unterstützungssystems. Die Ergebnisse zeigten, dass dieses Versorgungsmodell die Lebensqualität der Patienten signifikant verbessert, neuropsychiatrische Symptome deutlich reduziert und die Belastung der Angehörigen verringert [10]. Zudem konnte eine Kosteneffektivität bei dieser Versorgungsform nachgewiesen werden [11, 12], ein Ergebnis, was sich bislang noch in keiner der Studien der Antikörpertherapien zeigte, welche mit zu erwartenden knapp 30.000€ pro Jahr erhebliche Kosten verursachen [13, 14]. Das Dementia Care Management wurde auf Basis der guten wissenschaftlichen Ergebnisse aus dem DZNE in die aktuelle S3-Leitlinie der Demenzen, Herausgegeben von den Fachgesellschaften, sowie in die Nationale Demenzstrategie als eine der umzusetzenden Maßnahmen aufgenommen. Kollaborative Care-Management-Modelle, wie das Dementia Care Management, könnten daher eine zentrale Rolle bei der Begleitung der aufwändigen Antikörpertherapien übernehmen. Durch die enge interprofessionelle Zusammenarbeit und kontinuierliche Betreuung lassen sich komplexe Therapieanforderungen, etwa Terminorganisation für Infusionen, Koordination von MRT-Kontrollen und das Monitoring möglicher Nebenwirkungen, effizient in den Versorgungsalltag sowie in den Lebensalltag der Patienten integrieren. Zudem können die Care Manager die Patienten und ihre pflegenden Angehörigen eng begleiten, Adhärenz fördern und frühzeitig auf Belastungen oder Komplikationen reagieren sowie ebenfalls weitere Versorgungsbedarfe identifizieren und adressieren, wodurch sich weitere positive Effekte realisieren ließen. Damit könnten solche Modelle maßgeblich dazu beitragen, die Therapiesicherheit und -kontinuität unter realen Versorgungsbedingungen zu verbessern, was sich auf die Behandlungszufriedenheit und die Effekte der Therapie auswirken könnte. Bislang gibt es jedoch keine Evidenz zu diesen Effekten. Diese Wissenslücke zu schließen soll Inhalt des **Moduls A** dieses Antrags sein.

Zielstellung und Forschungsfragen

Modul A

Diese ICAM Studie (**Modul A**) zielt darauf ab, das bestehende Dementia Care Management-Konzept spezifisch an die Anforderungen einer Antikörper-Therapie und die Bedarfe der Betroffenen, welche diese Therapie nutzen, anzupassen (Modul A1) und die Akzeptanz (Modul A2) und Wirksamkeit (Modul A3) des Care Management als Antikörpertherapie-Begleitung im Vergleich zur Antikörpertherapie ohne Care Management Begleitung („Usual Care“) zu evaluieren.

Dabei werden folgende zentrale Fragestellungen adressiert:

Modul A1: Anforderungen an eine kollaborative Therapie-Begleitung

- (1) Welche konkreten Anpassungen und Erweiterungen sind notwendig, um das bestehende Dementia Care Management optimal auf die Begleitung einer Antikörper-Therapie auszurichten?**

Hierbei soll untersucht werden, welche Beratungs- und Unterstützungsbedarfe Menschen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) oder einer Alzheimer-Erkrankung im Frühstadium sowie deren Angehörige im Hinblick auf Therapieentscheidungen, -fortführung und die Alltagsbewältigung während der Therapie haben.

Modul A2: Gerechter Zugang, Akzeptanz und Zufriedenheit mit der Antikörpertherapie

- (2) Wie unterscheiden sich Patienten, welche die Antikörper-Therapie in der Versorgungspraxis erhalten, hinsichtlich soziodemographischer, klinischer und versorgungsrelevanter Merkmale von bereits dokumentierten Alzheimer-Kohorten?**

Hierbei soll untersucht werden, ob soziodemografische und klinische Faktoren eine Inanspruchnahme der Therapie begünstigen bzw. erschweren, neben den Faktoren, die bei der Therapie vorgegeben sind (frühes Krankheitsstadium, Amyloid Pathologie, keine Antikoagulation, ohne oder nun ein Allel ApoE4).

- (3) Verbessert sich durch ein ergänzendes Dementia Care Management die Behandlungskontinuität und die Behandlungszufriedenheit der Antikörpertherapie?**

Hierbei soll untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß die ergänzende Betreuung durch einen Dementia Care Manager zu einer höheren Therapietreue (kontinuierliche Infusionsterminwahrnehmung, Einhaltung der MRT-Kontrollen) führt, und ob die Betroffenen und ihre Angehörigen eine höhere Zufriedenheit mit der Behandlung äußern als unter Standardversorgung ohne zusätzliche strukturierte Begleitung durch ein Dementia Care Management.

Modul A3: Wirksamkeit, Kosten-Effektivität und Translation der Therapie-Begleitung

- (4) Erhöht das begleitende Dementia Care Management die Effekte der Antikörpertherapie hinsichtlich Lebensqualität und Alltagsfunktionen?**

Hierbei soll untersucht werden, ob Patienten, die zusätzlich zur Antikörpertherapie ein strukturiertes Dementia Care Management erhalten, im Verlauf der Behandlung eine signifikant höhere Lebensqualität sowie geringere Einschränkungen in Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL/IADL) aufweisen als Patienten, die nur die Standardtherapie ohne begleitendes Versorgungsmodell erhalten.

- (5) Verbessert das begleitende Dementia Care Management die Kosten-Effektivität der Antikörper-Therapie?**

Hierbei soll untersucht werden, ob durch die ergänzende Versorgungsstruktur des Dementia Care Managements eine bessere Nutzung der vorhandenen Gesundheitsressourcen erreicht wird – etwa durch Vermeidung von Therapieabbrüchen, Verringerung von Krankenhausaufenthalten, Verzögerung oder Vermeidung der Pflegebedürftigkeit, Reduktion behandelbarer Komplikationen und bessere Koordination – und ob sich dadurch im Vergleich zur Antikörpertherapie ohne Care Management-Begleitung ein günstigeres Verhältnis von Kosten zu erzieltm Nutzen, gemessen in Qualitätsadjustierten Lebensjahren (QAYLs: = Kombination aus Lebensqualität und Lebenslänge) ergibt.

Modul B

In Modul B werden folgende Ziele adressiert:

Modul B1: Etablierung eines Verfahrens zur Aufreinigung von extrazellulären Vesikeln, die spezifisch aus den Gefäßen des Gehirns (Endothelzellen) freigesetzt werden.

Modul B2: Nutzung dieser Methode, um Vesikel aus Blut von Patienten mit zerebraler Amyloidangiopathie (CAA) und gesunden Kontrollen aufzureinigen und darin amyloid beta 42 zu bestimmen. Damit soll untersucht werden, ob diese Methode geeignet ist, Patienten mit amyloid-bezogener Gefäßschädigung zu identifizieren.

Modul B3: Untersuchung, ob dieser Biomarker geeignet ist, um ARIAs vorherzusagen, zu diagnostizieren und den Verlauf von ARIAs zu monitorieren.

Studiendesign Modul A

Die geplante Modul A Studie ist als multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit 2 Gruppen (Arm 1: Antikörpertherapie ohne Dementia Care Management vs. Arm 2: Antikörpertherapie mit begleitendem Dementia Care Management) über einen Zeitraum von acht Jahren angelegt, mit einer Vorstudie zur Anpassung des Dementia Care Managements an die Antikörpertherapie.

An ausgewählten klinischen Zentren (Gedächtnisambulanzen, psychiatrische Institutsambulanzen) werden die Patienten nach Diagnosestellung und Indikationsstellung für die Antikörper-Therapie über die Studie aufgeklärt und das Einverständnis zur Studienteilnahme eingeholt. Anschließend werden die Kontaktdaten der Patienten (Probanden) an die Studienmitarbeiter weitergegeben.

Die Baseline-Erhebung erfolgt im häuslichen Umfeld der Probanden. Nach erfolgter Baseline-Erhebung erfolgt die Randomisierung auf individueller Patientenebene (Blockrandomisierung, Verhältnis 1:1) in eine der zwei Gruppen. Probanden der Interventionsgruppe erhalten fortan Unterstützung durch ein Dementia Care Management für 1 Jahr. Probanden der Kontrollgruppe erhalten die übliche Standardversorgung und -unterstützung während der Therapie. Die Follow-up-Erhebung erfolgt 12 Monate nach Baseline.

Das ergänzende Care Management ist als komplexe Intervention angelegt und deren Evaluation orientiert sich an etablierten MRC-Frameworks. Die Intervention kombiniert qualitative und quantitative Forschungsansätze (Mixed-Methods-Design) [15].

Die Endpunkte werden zur Baseline sowie 12 Monate nach Baseline (Follow-up) durch den Care Manager via Interviews in der Häuslichkeit der Probanden erhoben. Bei dem Dementia Care Manager handelt es sich um eine Pflegefachperson, die speziell im Bereich der ambulanten Demenzversorgung sowie der standardisierten Erhebung von Studiendaten zusätzlich qualifiziert wurde. Mithilfe der Randomisierung nach Baseline soll ein Bias bei der Erhebung der Ausgangswerte verhindert werden. Der Erfolg des Projektes wird im Sinne der SMART-Kriterien dadurch indiziert, dass sich die Intervention als (1) machbar (Implementierbarkeit), (2) akzeptabel (bessere Behandlungskontinuität und -zufriedenheit), (3) wirksam (signifikante Effekte auf die Endpunkte) und (4) kosten-effektiv (effizientes Verhältnis von eingesetzten Ressourcen zum Outcome) erweist. Der Studienablauf ist in der Abbildung 1 dargestellt.

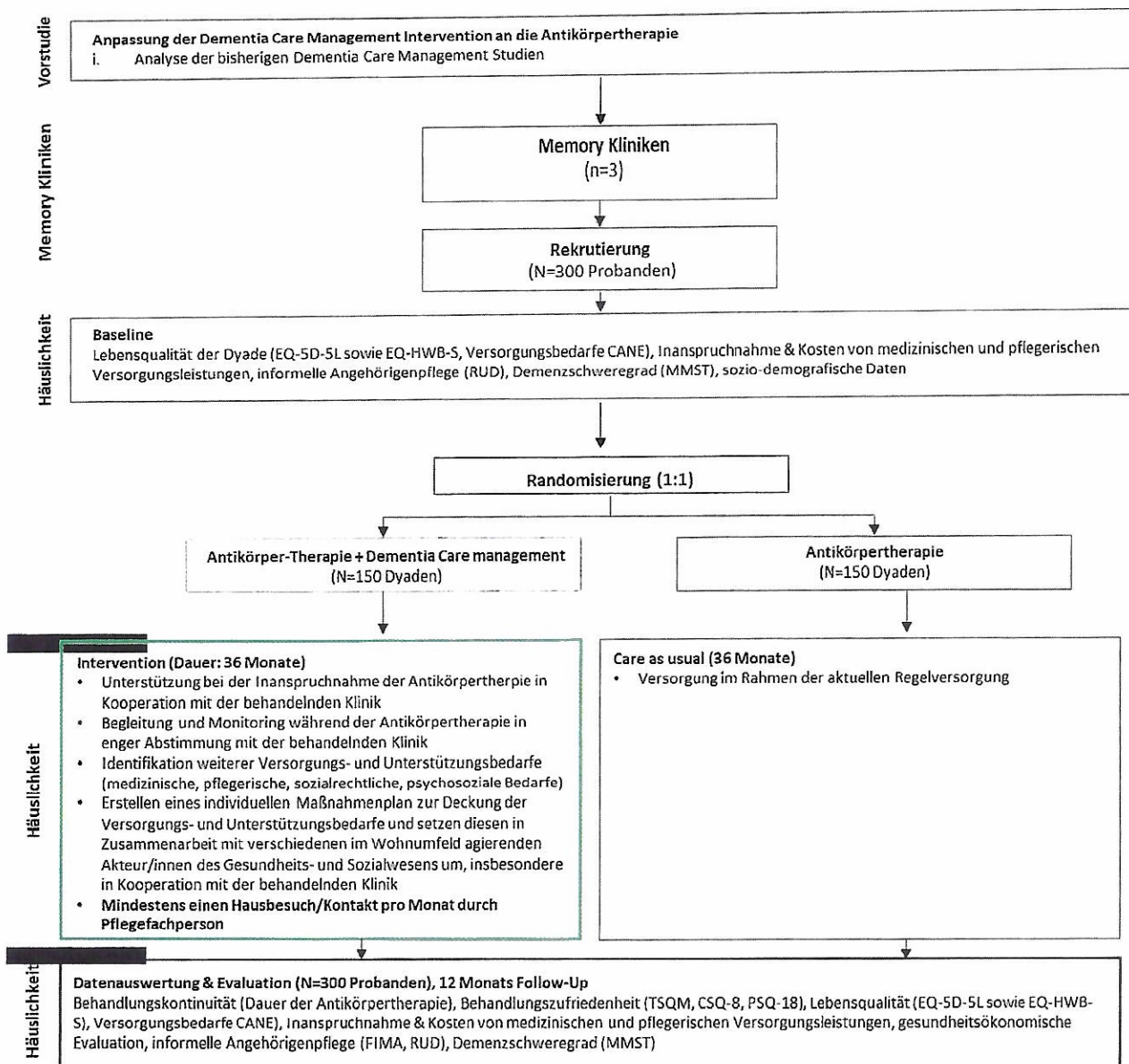


Abbildung 1: Studiendesign

Modul A1: Anpassung des Care Managements an die Antikörpertherapie

Modul A1 dient der konzeptionellen Vorbereitung und Anpassung des bestehenden Dementia Care Management Modells an die spezifischen Anforderungen der Antikörpertherapie. Hierzu soll eine Analyse der bestehenden Interventionsstudien zum Dementia Care Managements erfolgen.

- **Analyse der bestehenden Interventionsstudien:** Das Dementia Care Management wurde bislang in der Delphi-MV Studie (Hausarztbasiertes Care Management) [16], der IntersecCM Studie (Krankenhausbasiertes Care Management) [17] sowie der InDePendent Studie (Care Management mit Übertragung heilkundlicher Aufgaben) [18], der RoutineDeCM Studie (Erprobung Care Management am Standort Siegen-Wittgenstein) [19] und der DCM:IMPact Studie (Erprobung des Care Managements an verschiedenen Settings) [20] erprobt und evaluiert. In allen Studien wurde ein spezielles

Interventionsdesign sowie ein IT- und Algorithmen-basiertes Interventions-Management-System genutzt [21]. Dieses soll für die hiermit beantragte Studie auf die Umstände einer Antikörpertherapie angepasst werden. Der Fokus soll vor allem auf einer Analyse der zu identifizierenden Bedarfe liegen. Die hierfür angewandte Methodik soll speziell darauf hin analysiert werden, ob sie im Setting des MCI und der frühen Alzheimer-Erkrankung angewandt werden. Das Interventions-Management-System soll zudem um weitere Interventionsaspekte, welche im Rapid Review sowie den Interviews mit den Betroffenen und den Angehörigen identifiziert werden, ergänzt werden.

Die im Rahmen der Interventionsanalyse der Vorstudien wird ein umfassendes Bild der Bedarfe, Herausforderungen und Unterstützungsansprüche von Patienten und Angehörigen im Kontext der Antikörpertherapie erstellt. Diese Ergebnisse bilden die Grundlage für die konkrete Anpassung und Ausgestaltung des Dementia Care Managements für den restlichen Studienverlauf. Dabei fließen sowohl Erkenntnisse zu medizinischen, psychosozialen und organisatorischen Bedarfen ein, als auch Hinweise zur Kommunikation, Entscheidungsfindung und Therapieadhärenz.

Auf Basis der identifizierten Themenfelder werden spezifische Interventionselemente für das begleitende Care Management abgeleitet und strukturiert in das bestehende Versorgungskonzept ausgehend von den Gedächtnisambulanzen und Psychiatrischen Institutsambulanzen integriert. Die iterative Entwicklung und Erprobung dieser Interventionselemente erfolgt in enger Abstimmung mit den Praxispartnern, um eine hohe Passgenauigkeit und Praxisrelevanz sicherzustellen.

Modul A2: Evaluation des Zugangs, Akzeptanz und Zufriedenheit

Modul A2 zielt auf die Evaluation der wahrgenommenen Akzeptanz, Praktikabilität und Behandlungszufriedenheit mit der der Antikörper-Therapie ab. Ebenfalls soll in diesem Modul der Zugang zur Therapie analysiert werden, indem die soziodemografischen und klinischen Merkmale der aktuellen Therapienutzer mit den Merkmalen der Personen aus bekannten Alzheimer-Kohorten verglichen werden. Im Verlauf einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie soll dann die begleitende Antikörpertherapie (Interventionsgruppe: Antikörpertherapie + Dementia Care Management) mit der Antikörpertherapie ohne Care Management Begleitung (Kontrollgruppe: nur Antikörpertherapie) hinsichtlich Praktikabilität bzw. Umsetzbarkeit und der Behandlungskontinuität und der Behandlungszufriedenheit verglichen werden.

Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie

Die Rekrutierung der Probanden erfolgt über spezialisierte Gedächtnisambulanzen. Ab dem zweiten Projektjahr wird die Intervention an drei Gedächtnisambulanzen in Mecklenburg-Vorpommern angeboten. Diese Phase dient nicht nur der Patientenrekrutierung und Datenerhebung, sondern insbesondere der gezielten Implementierung und Überprüfung der Praxistauglichkeit des an die Antikörpertherapie angepassten Dementia Care Managements unter realen Versorgungsbedingungen.

Die gewonnenen Erfahrungen, Rückmeldungen und Prozessbeobachtungen werden systematisch ausgewertet, um die Intervention im Anschluss gezielt weiterzuentwickeln, bevor sie vollständig über die gesamte Projektlaufzeit an den Zentren etabliert wird. Es liegen bereits feste Zusagen von zwei Memory-Kliniken vor (Universitätsmedizin Greifswald (Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leitung Prof. Dr. Agnes Flöel), Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum in Neubrandenburg (Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Leitung: Dr. Rainer Kirchhefer) – siehe hierzu beigelegte Letters of Intent). Eine weitere Einrichtungen soll – vorbehaltlich einer Projektförderung – im ersten Projektjahr rekrutiert und strukturell in die Studie eingebunden werden. Alle beteiligten

Einrichtungen verfügen über die notwendige Ausstattung und Expertise zur Durchführung der Antikörpertherapie mit Lecanemab.

Probandenrekrutierung, Aufklärung und Einwilligung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgt im Rahmen der klinischen Diagnostik und Indikationsstellung durch die behandelnden Ärzte der entsprechenden Klinik, gemäß den Zulassungskriterien für die Antikörpertherapie. Für die Einschlusskriterien muss eine bestätigte Alzheimer-Erkrankung im Frühstadium mit nachgewiesener Amyloidpathologie sowie die Erfüllung aller medizinischen Kriterien zur Anwendung vorliegen. Die Aufklärung über die Studie erfolgt durch Mitarbeiter der Klinik. Nach schriftlicher Einwilligung der Patienten und gegebenenfalls ihrer Angehörigen werden die Teilnehmenden an das Studienteam weitergeleitet.

Randomisierung

Die Randomisierung erfolgt blockweise im Verhältnis 1:1 auf individueller Patientenebene, sodass jede teilnehmende Person mit gleicher Wahrscheinlichkeit einer der beiden Studiengruppen zugeordnet wird. Die Zuteilung erfolgt randomisiert in Blöcken fester Größe, um eine gleichmäßige Verteilung über die Interventions- und Kontrollgruppe hinweg sicherzustellen.

Die Gruppen umfassen: (1) Antikörpertherapie plus ergänzendem Dementia Care Management und (2) Antikörpertherapie im Rahmen der regulären Versorgung (Usual Care) ohne Care Management. Die Randomisierung wird nach Erhebung der Baseline-Daten vorgenommen. Zur Vermeidung von Verzerrungen sind die für die Datenerhebung zuständigen Studienassistenten bezüglich der Gruppenzuordnung zur Baseline verblindet. Durch die Natur der Intervention, als aufsuchende, unterstützende Leistung, kann im weiteren Verlauf der Studie die Gruppenzugehörigkeit nicht mehr verblindet erfolgen.

Datenerhebung

Die Baseline-Erhebung erfolgt durch die speziell geschulten Care Manager im häuslichen Umfeld der Probanden. Die Folgebefragungen finden bei allen Teilnehmenden nach 12 Monaten statt.

- i. Zugang zur Therapie: In der Baseline Befragung werden Daten zur Soziodemografie (u.a. Alter, Geschlecht, Lebenssituation, Bildungsgrad, Einkommen) sowie klinische Parameter (u.a. Demenzschweregrad, Komorbidität/ Begleiterkrankung, Pflegebedürftigkeit) erhoben. Diese Daten ermöglichen einen Vergleich der rekrutierten Stichprobe, welche eine Antikörpertherapie erhalten, mit anderen Alzheimer-Kohorten, sodass Rückschlüsse auf Selektionseffekte sowie soziodemografische und klinische Faktoren, welche die Inanspruchnahme der Therapie begünstigen bzw. erschweren, möglich werden.
- ii. Behandlungszufriedenheit: Zur Erfassung der Akzeptanz und Zufriedenheit werden validierte Instrumente eingesetzt, darunter der CSQ-8 (Client Satisfaction Questionnaire) [23] und der TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) [24]. Der CSQ-8 ist ein international etablierter validierter Fragebogen zur allgemeinen Zufriedenheit mit Gesundheitsleistungen und erlaubt eine differenzierte Bewertung verschiedener Aspekte der Versorgung. Der TSQM wurde speziell für die Bewertung der Zufriedenheit mit medikamentösen Therapien entwickelt und ermöglicht eine Einschätzung der Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Handhabbarkeit und generellen Zufriedenheit mit der Antikörpertherapie. Ergänzt wird dieses Instrumentarium durch das PACIC-D (Patient Assessment of Chronic Illness Care) [25], das die Versorgungskoordination und Patientenorientierung in

chronischen Therapien bewertet. Die Befragungen erfolgen 12 Monaten nach Baseline und die entsprechenden Zielkonstrukte bilden zentrale sekundäre Endpunkte der Evaluation.

Modul A3: Wirksamkeit und Kosten-Effektivität

Modul A3 prüft die Effekte des ergänzenden Care Managements hinsichtlich Lebensqualität und Alltagsfunktion sowie hinsichtlich der Kosten-Effektivität.

Intervention: Kollaboratives Dementia Care Management zur Begleitung der Antikörper-Therapie

Das evidenz-basierte Dementia Care Management Versorgungsmodell ist eine dyadische (für Angehörige & MmD), multimodale (Vielzahl an Interventionskomponenten), niedrighschwellige (direkter, einfacher Zugang), sowie subsidiäre (Einbezug regionaler Akteur/innen & Vermeidung von Doppelstrukturen) Versorgungsleistung. Die Intervention wird, ausgehend von einer Memory-Klinik, koordiniert von einem/r speziell-qualifizierte/n „Dementia Care Manager“. In der Häuslichkeit der Probanden erfolgt zur Baseline ein umfassendes Assessment mithilfe eines IT- und Algorithmen-basierten Interventions-Management-Systems zur Identifikation von bestehenden medizinischen, pflegerischen, sozialrechtlichen und psychosozialen Versorgungs- und Unterstützungsbedarfen der Dyade. Das Interventions-Management-System greift auf vordefinierte Fragebögen und Algorithmen zurück, welche automatisiert offene Versorgungsbedarfe erkennen sowie Interventionen zur Bedarfsdeckung vorschlagen. Auf Basis der offenen Bedarfe erfolgt die Erstellung eines dyadischen Maßnahmenplans. Vor der Umsetzung wird der vom System vorgeschlagene Maßnahmenplan in einer Fallkonferenz des Teams der Memory-Kliniken (Psycholog/innen, Fachärzt/innen, Sozialarbeiter/innen) geprüft und ggfs. noch einmal modifiziert und individualisiert. Die Umsetzung des Plans erfolgt subsidiär unter Einbezug einer Vielzahl von im Wohnumfeld der Dyade ansässigen Akteur/innen des Versorgungssystems in Form eines Care Managements. Die behandelnden Hausärzte erhalten eine Auflistung der Assessment-Ergebnisse, identifizierten Bedarfe und den Maßnahmenplan mit Umsetzungsempfehlungen in Form eines Hausarztbriefes.

Die grundlegenden Komponenten des Dementia Care Management umfassen folgende 3 Kernbausteine, welche personenzentriert, kontinuierlich und auf Basis evidenzbasierter Assessmentinstrumente umgesetzt werden.

- i. Medikationsmanagement: Eine strukturierte Überprüfung und Optimierung der gesamten Medikation, insbesondere hinsichtlich potenziell inadäquater Arzneimittel, Interaktionen und Adhärenz, in Abstimmung mit Ärzten und Apotheken.
- ii. Koordination von Behandlung und Versorgung: Systematische Erhebung individueller Versorgungsbedarfe sowie die Planung und Steuerung erforderlicher medizinischer, pflegerischer und sozialer Unterstützungsleistungen. Die Koordination erfolgt sektorenübergreifend unter Einbindung ambulanter Dienste, Therapieangebote und sozialer Hilfen.
- iii. Angehörigenberatung und -entlastung: Individuelle psychosoziale Beratung, Information über und Anleitung zum Umgang mit demenziellen Symptomen sowie Unterstützung bei der Organisation von Entlastungsangeboten, um die Pflegebelastung zu reduzieren und die häusliche Versorgung zu stabilisieren.

Um das bestehende Dementia Care Management gezielt auf die Anforderungen der Antikörpertherapie mit Lecanemab (zweiwöchentliche Infusionen, quartalsweise MRTs, mögliche Nebenwirkungen wie ARIA) anzupassen, sind folgende zusätzliche Interventionsmodule

notwendig. Diese sollten ebenfalls jeweils sowohl organisatorische, medizinisch-pflegerische als auch psychosoziale Aspekte abdecken. Zudem werden sämtliche Ergebnisse aus dem Modul A1 in die finale Entwicklung der Intervention eingehen.

- i. Therapiekoordination und Terminmanagement zur Organisation und Überwachung aller relevanten Therapietermine (Infusionstermine, MRT-Kontrollen und ereignisbezogene MRTs beim Auftreten von Symptomen), Etablierung von Erinnerungssystemen (telefonisch, digital) für Patienten und Angehörige sowie Abstimmung mit Transportunternehmen bei eingeschränkter Mobilität.
- ii. Monitoring und Früherkennung von Nebenwirkungen (z. B. ARIA) über regelmäßige strukturierte telefonische oder persönliche Symptomabfragen und präzise, standardisierte Dokumentation, Schulung der Patienten und Angehörigen zur Früherkennung typischer ARIA-Symptome (z. B. Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sehstörungen) sowie Entwicklung von Kommunikationsplänen zur schnellen Rückmeldung an ärztliches Fachpersonal, um Therapieabbrüche und Komplikationen zu verhindern.
- iii. Psychoedukation und Entscheidungsunterstützung zur informierten Therapieentscheidung und Förderung der Therapietreue, zur Wirkweise, Nutzen und Risiken der Antikörpertherapie, Unterstützung bei der Abwägung von Therapieoptionen und zur Bedeutung regelmäßiger Infusionen und MRT-Kontrollen für die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung, inklusive Wiederholung und Nachbesprechung der ärztlichen Aufklärung zur Verbesserung des Verständnisses.
- iv. Adhärenzförderung und Motivation zur Stärkung der Bereitschaft zur konsequenten Therapieumsetzung durch regelmäßige Adhärenzgespräche (Barrieren, Motivationslage, individuelle Ziele), Identifikation und Adressierung von Gründen für drohende Therapieabbrüche, Einbindung von Angehörigen als Unterstützer der Therapiedurchführung sowie niedrigschwellige Erinnerungshilfen und Beratung bei organisatorischen Problemen.
- v. Angehörigenberatung und emotionale Unterstützung zur Stärkung der Angehörigen in ihrer Rolle und emotionale Entlastung über Beratung zu Unterstützungsoptionen im Umgang mit Nebenwirkungen, Fahrten, und psychischer Belastung sowie Vermittlung von Entlastungsangeboten (z. B. ambulante Hilfen, psychosoziale Dienste).
- vi. Versorgungsnavigation und interprofessionelle Koordination zur Integration aller beteiligten Akteure und Abbau von Versorgungslücken durch enge Abstimmung mit Hausärzten, Fachärzten, Radiologen und Pflegediensten, Koordination bei Terminverschiebungen oder Therapieunterbrechungen und Sicherstellung der Informationsweitergabe zwischen Sektoren (z. B. bei Klinikwechseln oder Umzug).

Das therapie-begleitende Care Management soll den Probanden über 3 Jahre zur Verfügung stehen.

Anzahl an Probanden

In der vorherigen Delphi-MV Studie konnten nach einem Jahren bei einer ähnlich großen Stichprobe signifikante Effekte in den klinischen Variablen, der Lebensqualität sowie der Kosten-Effektivität realisiert werden. Wir gehen von ähnlichen Effektgrößen aus, weshalb insgesamt n=300 Probanden rekrutiert werden sollen.

Datenerhebung der Endpunkte

Die Baseline-Erhebung der gewählten Endpunkte erfolgt, wie bereits im Modul A2 angegeben, durch speziell geschulte Studienassistenten im häuslichen Umfeld der Probanden. Die Folgerhebungen der Endpunkte finden bei allen Teilnehmenden nach 12 Monaten statt.

Endpunkte der Wirksamkeit des begleitenden Care Managements sind folgende:

- i. Lebensqualität der Menschen mit Demenz und der pflegenden Angehörigen, gemessen über den EQ-5D-5L [26], EQ-HWB-9 [27] sowie dem DemQol [28].
- ii. Aktivitäten des täglichen Lebens (instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens, IADL, sowie Aktivitäten des täglichen Lebens, ADL), gemessen über den ADCS-MCI-ADL [28].
- iii. Versorgungsbedarfe der Dyade, gemessen über den CANE [29]
- iv. Inanspruchnahme & Kosten von medizinischen, pflegerischen und informellen Versorgungs- und Unterstützungsleistungen der Dyade, gemessen über den FIMA [30] und RUD [31]
- v. Kosten-Effektivität des begleitenden Care Managements unter Einbezug der Lebensqualität und der Kosten in die Berechnung der Qualitäts-adjustierten Lebensjahre (QALYs).

Analyse der Endpunkte

Die Analysen des Interventionseffektes (Effekt des therapie-begleitenden Care Managements im Vergleich zur Antikörper-Therapie alleine) werden unter der Nutzung multivariater linearer Regressionen durchgeführt, welche für die Lebenssituation (allein vs. nicht alleinlebend), das Alter und Geschlecht des MmD adjustiert werden unter Einbezug der Cluster (versorgende Memory-Klinik).

Die Kosten-Effektivität der Intervention wird aus gesellschaftlicher sowie Kostenträgerperspektive analysiert. Hierfür werden Kosten-Nutzwert-Analysen (Cost-Utility Analysis, CUA) mit QALYs als Nutzenmaß durchgeführt, welche den Versorgungs- und Interventionskosten gegenübergestellt werden. Die Analyse der inkrementellen Kosten-Effektivität (ICER) erfolgt in Vergleich zur Kontrollgruppe unter der Nutzung multivariater Regressionsmodelle, adjustiert für Alter, Geschlecht und die Lebenssituation (allein vs. nicht alleinlebend) unter Berücksichtigung der Cluster (versorgende Memory Klinik), sowie Bootstrap Replikationen zur Handhabung der Unsicherheit innerhalb des gezogenen Samples.

Projektphasen

Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:

- Jahr 1: Projektvorbereitung, Rekrutierung weiterer Praxispartner, Anpassung und Pilotierung des DCM-Konzeptes durch Analyse bestehender DCM-Interventionsstudien
- Jahr 2: Publikation erster Ergebnisse
- Jahr 2-5: Probandenrekrutierung in 3 Memory-Kliniken in Mecklenburg-Vorpommern
- Jahr 5: Zwischenanalyse und Publikation erster Ergebnisse
- Jahr 2-7: Durchführung der begleitenden Interventionen sowie Datenerhebung
- Jahr 8: Datenanalyse

Innovation und Nachhaltigkeit

Die geplante Studie bietet erstmalig eine evidenzbasierte Anpassung des Dementia Care Managements an die spezifischen Belange der Antikörper-Therapie (zunächst mit Lecanemab, später mglw. mit weiteren Substanzen) und hat damit das Potential, die bevorstehenden erheblichen Herausforderungen der sehr intensiven Antikörper-Therapie hinsichtlich der Erreichbarkeit, Umsetzbarkeit, Adhärenz und Wirksamkeit durch eine fachkompetente Begleitung

und Unterstützung von Betroffenen und ihren pflegenden Angehörigen zu verbessern. Ziel ist damit die nachhaltige Verbesserung der Versorgungsqualität und die Überprüfung der Übertragbarkeit des Konzeptes auf andere Therapien und Versorgungsregionen.

Kosten

Die Kosten belaufen sich auf 550.029,70€ und belaufen sich auf eine Projektdauer von 8 Jahren. Die ausführliche Kostenkalkulation dieses Moduls einschließlich Personal- und Sachkosten über die gesamte Studiendauer liegt gesondert vor.

Studiendesign Modul b

Patienten in Modul B werden aus den Studien DZNE-CAA, DANCER und DESCRIBE-TREATMENT rekrutiert. DZNE-CAA ist eine seit 2024 an 9 Standorten des DZNEs durchgeführte Beobachtungsstudie. Die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) ist eine Erkrankung der Gefäße im Gehirn, bei der sich Amyloid in den Wänden der Gefäße ablagert. Man vermutet, dass dabei sehr ähnliche Prozesse ablaufen wie bei den ARIAs unter Antikörpertherapie, bei denen ebenfalls Amyloid in und um Gefäße herum abgelagert wird und eine Entzündungsreaktion hervorruft. Die CAA-Kohorte des DZNE dient deshalb als Modellerkrankung, an der sich der neue Biomarker testen lässt, während in der Zwischenzeit in DESCRIBE-TREATMENT Biomaterial von Patienten mit ARIAs gesammelt wird. Bei DESCRIBE-TREATMENT handelt es sich um eine neu angelegte multizentrische Beobachtungsstudie des DZNE an den meisten klinischen DZNE-Standorten in Zusammenarbeit mit den jeweiligen universitären Gedächtnissprechstunden. Wenn bei Patienten die Indikation zur Antikörpertherapie gestellt wird und diese ihr Einverständnis geben, werden die Patienten in DESCRIBE-TREATMENT eingeschlossen und umfassend charakterisiert (inkl. klinischer und neuropsychologischer Testung, MRT, Erfassung von Risikofaktoren, ApoE-Genotyp etc.). Zur Kontrolle in nicht erkrankten Probanden dient die DZNE-Studie DANCER, in der gesunde Kontrollen erfasst werden.

Zur Gewinnung von Biomaterial wird bei den Patienten einmalig Liquor gewonnen (i. R. einer Mehrabnahme bei klinisch indizierter Lumbalpunktion). Zusätzlich wird bei klinischen Verlaufsuntersuchungen regelmäßig Blut asserviert. Dadurch werden über den Verlauf der Studie längsschnittliche Daten von Patienten vor, während und nach ARIAs gesammelt werden. Das Auftreten von ARIAs wird klinisch und durch Bildgebung anhand international etablierter Kriterien definiert werden.

Modul B1

Um extrazelluläre Vesikel zu isolieren, die möglichst spezifisch von Gefäßen aus dem Gehirn stammen, sollen Immunaufreinigungen gegen Proteine verwendet werden, die (1) spezifisch in Gefäßen im Gehirn vorkommen, die (2) an der Zelloberfläche sitzen und die (3) idealerweise bereits als Bestandteil solcher Vesikel beschrieben wurden. Dazu werden wir uns auf folgende Zelltypen fokussieren: 1. Endothelzellen, 2. Zellen der glatten Muskulatur dieser Gefäße und 3. Entzündungszellen, die sich um diese Gefäße anlagern und Amyloid-Beta Immunkomplexe aufnehmen.

Hieraus ergeben sich folgende Kandidaten:

1. Endothelzellen:

- MFSD2A: Integrales Plasmamembranprotein (12-Transmembran-Transporter), natriumabhängiger Transporter für Lysophosphatidylcholin (LPC-DHA); an der luminalen Membran von Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke (BHS) exprimiert.
- BCAM: Lutheran-Glykoprotein, Typ-I-Transmembranprotein, Adhäsionsrezeptor für Laminin- $\alpha 5$ an der basalen Zelloberfläche; stark exprimiert in kapillären Endothelzellen des Gehirns; an der Zelloberfläche lokalisiert. Mehrfach in ExoCarta / Vesiclepedia-abgeleiteten Listen und in EV-Proteomstudien aufgeführt.
- SLC38A5: Integrales Plasmamembranprotein (12-Transmembran-Transporter), natriumgekoppelter Transporter für neutrale Aminosäuren. In mehreren EV/Exosom-Proteom-Studien als Vesikelprotein nachgewiesen.

2. Zellen der glatten Gefäßmuskulatur und/oder Perizyten

- PDGFRbeta: Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta) ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase, die vor allem auf Perizyten, glatten Muskelzellen und Fibroblasten vorkommt.
- Desmin: In Hirngefäßen Marker für kontraktile Perizyten und glatte Muskelzellen.
- CD146: In Hirngefäßen Marker für Perizyten und Endothelzellen.

3. Entzündungszellen (perivaskuläre Makrophagen)

- CD163: Oberflächenrezeptor auf perivaskulären Makrophagen
- CD206: C-Typ-Lektin-Rezeptor auf der Oberfläche von perivaskulären Makrophagen
- LYVE1: Membranprotein und Rezeptor für Hyaluronsäure, das in Lymphendothelzellen und perivaskulären Makrophagen exprimiert wird.

Wir werden diese Kandidatenproteine in Zellkultur überexprimieren und testen, ob diese im Zellkulturüberstand in Vesikeln nachweisbar sind. Anschließend werden wir Protokolle optimieren, um mittels Immunopräzipitation gegen diese Proteine, zelltypspezifische Vesikel aufzureinigen. Als Kontrolle werden Bedingungen mit IgG Antikörpern (Negativkontrolle) getestet.

Im Anschluss werden wir testen, ob sich mit diesem Protokoll auch aus peripherem Blut und oder Liquor Vesikel aufreinigen lassen, die von Gefäßzellen des Gehirns stammen. Dazu wird aus mehreren 500 μ l Kontrollblutproben eine Vesikelaufreinigung und anschließend eine Immunopräzipitation gegen die 3 oben beschriebenen Proteine durchgeführt. Die dadurch aufgereinigten Vesikel werden mittels Western Blot auf typische Vesikelmarker, sowie Marker für die verschiedenen Gefäßzellen untersucht und mit Gesamtblut sowie Gesamtvesikelpräparationen verglichen.

Modul B2

Nach Auswahl eines Immunopräzipitationsverfahrens für Vesikel von ZNS-Gefäßzellen werden wir dieses in n = 100 Patienten mit CAA und n = 100 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen aus der DANCER-Studie testen. Dazu werden wir aus jeweils 500 μ l Blut zunächst über Size Exclusion Chromatographie Vesikel aufreinigen, gefolgt von Immunopräzipitation und Bestimmung von Amyloid beta 40 und 42 (mit ELISA). Wir erwarten, dass in Patienten mit CAA eine höhere Ratio von Amyloid beta 40/42 in diesen Vesikeln vorhanden sein wird. Wir werden das diagnostische Potential dieses Biomarkers mit statistischen Methoden beschreiben.

Modul B3

Um Blutparameter vor und unter laufender Therapie mit Lecanemab oder Donanemab zu untersuchen, werden die in DESCRIBE-TREATMENT gewonnenen Blutproben mit dem in den

Modulen 1 und 2 beschriebenen Assay (Aufreinigung endothelzellspezifischer Vesikel, Quantifizierung von Abeta 42 und 40) untersucht. Konkret werden Blutproben zur Baseline (vor Therapie) und vor, während und nach Auftreten von ARIAs untersucht. Als Kontrollgruppe dienen Patienten im gleichen Stadium der Alzheimererkrankung, die keine Therapie erhalten können oder wollen. Diese werden aus den laufenden DZNE-Beobachtungsstudien DESCRIBE-COGNITION oder DELCODE-2 rekrutiert, die beide Alzheimerpatienten im Spontanverlauf einschließen. Somit können die Blutparameter unter laufender Therapie mit den denen im Spontanverlauf der Alzheimererkrankung bei „gematchten“ Probanden verglichen werden.

Konkret wird bei allen Patienten unter laufender Therapie regelmäßig Blut abgenommen. Wenn bei einem Patienten eine ARIA diagnostiziert wird (klinisch und/oder bildgebend), werden die jeweiligen 2 Blutproben, die dem Ereignis vorausgingen, sowie eine Blutprobe zum Zeitpunkt des Ereignisses sowie nach Abklingen des Ereignisses (entweder spontan oder durch Therapie; der Zeitpunkt des Abklings wird durch den klinisch-neuroradiologischen Zeitpunkt der Remission definiert) mittels unseres Assays untersucht und ausgewertet.

Mit dieser Untersuchung sollen spezifisch Blutparameter identifiziert werden, die der Vorhersage und der Erkennung der wichtigsten Nebenwirkungen der Antikörpertherapien, den ARIAs, dienen.

Fallzahlen und Projektphasen

In Modul B2 werden Blutproben von Probanden mit CAA aus der DZNE-weiten DZNE-Studie DZNE-CAA verwendet und mit alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen aus der DANCER-Studie verglichen (jeweils n = 100). Wir gehen davon aus, dass die Blutproben von dieser Probandenzahl ca. 2 Jahre nach Projektbeginn vorliegen, so dass ein Übergang von Modul B1 gewährleistet ist.

In Modul B3 sollen von Patienten aus dem Raum Bonn, die Lecanemab oder Donanemab erhalten, demographische, klinische, neuropsychologische und labormedizinische Daten über 5 Jahre erhoben und untersucht werden (insgesamt n = 500 Patienten; wenn die Anzahl aus dem Bonner Raum alleine nicht realisierbar ist, werden zusätzlich Daten von anderen DZNE-Standorten, die auch in DESCRIBE-TREATMENT rekrutieren, verwendet (z. B. Köln)). Dies beinhaltet überwiegend Patienten, die über diese Gesamtzeit Infusionen erhalten. In Modul B3 gehen wir davon aus, dass ca. 25% der Patienten eine ARIA entwickeln (20% unter Lecanemab, 30% unter Donanemab nach Literatur), somit also 125 Patienten (also 375 Blutproben) in einem Zeitraum von 5 Jahren.

Somit ergibt sich eine Gesamtdauer des Projektes von 5 Jahren.

Innovationspotential

Die geplante Studie bietet die einzigartige Gelegenheit, in dieser demographischen Bevölkerungsgruppe minimalinvasive und kostengünstige Prädiktoren und diagnostische Tests für potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen von Antikörpertherapien gegen Alzheimer zu entwickeln.

Kosten

Die Gesamtkosten von Modul B belaufen sich bei einer Laufzeit von 5 Jahren auf 522.384 €. Die ausführliche Kostenkalkulation einschließlich Personal- und Sachkosten über die gesamte Studiendauer liegt gesondert vor.

Literatur

1. Blotenberg, I., W. Hoffmann, and J.R. Thyrian, *Dementia in Germany: Epidemiology and Prevention Potential*. Dtsch Arztebl Int, 2023. **120**(27-28): p. 470-476.
2. Georges, D., et al., *Dementia in Germany: epidemiology, trends and challenges*. J Health Monit, 2023. **8**(3): p. 30-48.
3. Michalowsky, B., A. Kaczynski, and W. Hoffmann, *Ökonomische und gesellschaftliche Herausforderungen der Demenz in Deutschland – Eine Metaanalyse*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2019. **62**(8): p. 981-992.
4. Stein DB, Bleß HH, and Michalowsky B, *Kosten der Versorgung*, in *Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit*, Hans-Holger Bleß, et al., Editors. 2021, Springer Medizin Verlag GmbH: München. p. 158 - 177
5. van Dyck, C.H., et al., *Lecanemab in Early Alzheimer's Disease*. N Engl J Med, 2023. **388**(1): p. 9-21.
6. Cummings, J., et al., *Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023*. Alzheimers Dement (N Y), 2023. **9**(2): p. e12385.
7. Paczynski, M., et al., *Lecanemab Treatment in a Specialty Memory Clinic*. JAMA Neurol, 2025. **82**(7): p. 655-665.
8. Andrews, D., et al., *The higher benefit of lecanemab in males compared to females in CLARITY AD is probably due to a real sex effect*. Alzheimers Dement, 2025. **21**(1): p. e14467.
9. Sims, J.R., et al., *Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023. **330**(6): p. 512-527.
10. Thyrian, J.R., et al., *Effectiveness and Safety of Dementia Care Management in Primary Care: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Psychiatry, 2017. **74**(10): p. 996-1004.
11. Michalowsky, B., et al., *Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Collaborative Dementia Care: A Secondary Analysis of a Cluster Randomized Clinical Trial*. JAMA Netw Open, 2024. **7**(7): p. e2419282.
12. Michalowsky, B., et al., *Cost-effectiveness of a collaborative dementia care management-Results of a cluster-randomized controlled trial*. Alzheimers Dement, 2019. **15**(10): p. 1296-1308.
13. Aye, S., et al., *Point of view: Challenges in implementation of new immunotherapies for Alzheimer's disease*. J Prev Alzheimers Dis, 2025. **12**(1): p. 100022.
14. Jönsson, L., et al., *The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint*. Lancet Reg Health Eur, 2023. **29**: p. 100657.
15. Skivington, K., et al., *A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance*. BMJ, 2021. **374**: p. n2061.
16. Thyrian, J.R., et al., *Life- and person-centred help in Mecklenburg-Western Pomerania, Germany (DelpHi): study protocol for a randomised controlled trial*. Trials, 2012. **13**: p. 56.
17. Nikelski, A., et al., *Supporting elderly people with cognitive impairment during and after hospital stays with intersectoral care management: study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2019. **20**(1): p. 543.
18. Kleinke, F., et al., *Advanced nursing practice and interprofessional dementia care (InDePendent): study protocol for a multi-center, cluster-randomized, controlled, interventional trial*. Trials, 2022. **23**(1): p. 290.
19. Thyrian, J.R., et al., *Implementing Dementia Care Management into routine care: protocol for a cohort study in Siegen-Wittgenstein, Germany (RoutineDeCM)*. BMJ Open, 2024. **14**(6): p. e085852.
20. Platen, M., et al., *Translation of Collaborative Dementia Care Management into Different Healthcare Settings: Study Protocol for a Multicenter Implementation Trial (DCM:IMPact)*. J Alzheimers Dis Rep, 2022. **6**(1): p. 617-626.
21. Eichler, T., et al., *Dementia care management: going new ways in ambulant dementia care within a GP-based randomized controlled intervention trial*. Int Psychogeriatr, 2014. **26**(2): p. 247-56.

22. Kuckartz, U., S. Rädiker, and J. Verlag, *Qualitative Inhaltsanalyse: Methoden, Praxis, Computerunterstützung*. 2022: Beltz Juventa.
23. Attkisson, C.C., & Zwick, R., *Client Satisfaction Questionnaire-8 (CSQ-8)*. APA PsycTests., 1982.
24. Atkinson, M.J., et al., *Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease*. Health Qual Life Outcomes, 2004. **2**: p. 12.
25. Glasgow, R.E., et al., *Development and validation of the Patient Assessment of Chronic Illness Care (PACIC)*. Med Care, 2005. **43**(5): p. 436-44.
26. Herdman, M., et al., *Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L)*. Qual Life Res, 2011. **20**(10): p. 1727-36.
27. Brazier, J., et al., *The EQ-HWB: Overview of the Development of a Measure of Health and Wellbeing and Key Results*. Value Health, 2022. **25**(4): p. 482-491.
28. Smith, S.C., et al., *Development of a new measure of health-related quality of life for people with dementia: DEMQOL*. Psychol Med, 2007. **37**(5): p. 737-46.
29. Reynolds, T., et al., *Camberwell Assessment of Need for the Elderly (CANE). Development, validity and reliability*. Br J Psychiatry, 2000. **176**: p. 444-52.
30. Seidl, H., et al., *FIMA – Fragebogen zur Erhebung von Gesundheitsleistungen im Alter: Entwicklung und Pilotstudie*. Gesundheitswesen, 2015. **77**(01): p. 46-52.
31. Wimo, A. and G. Nordberg, *Validity and reliability of assessments of time. Comparisons of direct observations and estimates of time by the use of the resource utilization in dementia (RUD)-instrument*. Arch Gerontol Geriatr, 2007. **44**(1): p. 71-81.