



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM** FREIBURG



**Abschlussbericht
zum DFG-Projekt
HU 778/3-1**

**Relearning of Daily Living
in Persons with Dementia**

Die multizentrische randomisierte
kontrollierte REDALI-DEM Studie

**Wie wirkt
strukturiertes Lerntraining
auf die Ausführung
von Alltagsaufgaben bei
Menschen mit Demenz?**

Prof. Dr. Michael Hüll
Dr. Sebastian Voigt-Radloff

Frühjahr 2017

Vorwort

Der vorliegende Abschlussbericht fasst den Verlauf und die Ergebnisse der randomisierten klinischen REDALI-DEM-Studie zusammen, die vom 8.02.2011 bis zum 30.11.2016 von der DFG gefördert wurde.

Unser herzlicher Dank gilt allen Beteiligten:

- Patienten und Angehörigen, die dem Studienpersonal Einblick in ihre Privatsphäre gewährten und über Monate hinweg Auskunft gaben.
- Therapeuten, die sich auf die Lebenswelt der Menschen mit Demenz einstellten und in der Häuslichkeit der Patienten zuverlässig innovative Behandlungen durchführten.
- Studienzentrumsleitern und Prüfärzten, die die Abläufe in den Verbundzentren koordinierten und einschussfähige Studienteilnehmer für REDALI-DEM auswählten.
- Studienkoordinatoren, die umsichtig komplexe Terminuszusammenhänge beachteten.
- Den Studienteams in Freiburg und Nijmegen für ihren unermüdlichen Einsatz, um die forschungsmethodische Qualität auf hohem wissenschaftlichem Niveau zu sichern.
- Der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung und die sehr konstruktive und freundliche Unterstützung in allen Phasen des Projektes.

Detaillierte Ausführungen finden sich in den Publikationen in der Anlage. Im weiteren Text wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit die geschlechtsneutrale Form Angehörige, Arzt, etc. verwandt, wobei wir damit – wenn nicht ausdrücklich anders angegeben – immer beide Geschlechter meinen.

Prof. Dr. Michael Hüll

Dr. Sebastian Voigt-Radloff

1. Allgemeine Angaben

DFG-Geschäftszeichen HU 778/3-1

Antragsteller Prof. Dr. med. Michael Hüll & Dr. Sebastian Voigt-Radloff, PhD

Institut Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät
Zentrum für Geriatrie und Gerontologie Freiburg (ZGGF)
Lehener Str. 88, 79106 Freiburg
sebastian.voigt@uniklinik-freiburg.de

Thema des Projekts Die REDALI-DEM Studie untersuchte die Effekte der Lernmethoden fehlerfreies versus herkömmliches Versuch-und-Irrtum Lernen auf die Ausführungsqualität von alltagsrelevanten Aufgaben bei Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz.

Berichts- und Förderungszeitraum Fünf Jahre und neun Monate vom 08.02.2011 bis 30.11.2016

Liste der wichtigsten Publikationen

1. Voigt-Radloff S, Leonhart R, Rikkert MO, Kessels R, Hüll M. Study protocol of the multi-site randomised controlled REDALI-DEM trial--the effects of structured relearning methods on daily living task performance of persons with dementia. BMC Geriatr. 2011 Aug 18;11:44.
2. de Werd MM, Boelen D, Rikkert MG, Kessels RP. Errorless learning of everyday tasks in people with dementia. Clin Interv Aging. 2013;8:1177-90.
3. de Werd MM, Hoelzenbein AC, Boelen DH, Rikkert MG, Hüell M, Kessels RP, Voigt-Radloff S. Interrater Reliability and Concurrent Validity of a New Rating Scale to Assess the Performance of Everyday Life Tasks in Dementia: The Core Elements Method. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2016 Jun 14.
4. Voigt-Radloff S, de Werd MM, Leonhart R, Boelen DH, Olde Rikkert MGM, Fliessbach K, Klöppel S, Heimbach B, Fellgiebel A, Dodel R, Eschweiler GW, Hausner L, Kessels RPC, Hüll M. Structured relearning of activities of daily living in dementia – the randomized controlled REDALI-DEM trial on errorless learning. Accepted in Feb. 2017 at Alzheimer Research & Therapy (AZRT-D-16-00115R2).
5. de Werd MM, Voigt-Radloff S, Boelen DH, Olde Rikkert MGM, Kessels RPC, Hüll M. Train the trainer: Treatment adherence in Errorless learning versus Trial and Error Learning in teaching people with dementia everyday life tasks. Submitted to BMC Research Notes.

2. Zusammenfassung

- Die REDALI-DEM Studie war die weltweit erste Untersuchung, die in forschungsmethodisch hochwertigem Design (multizentrisch, ausreichende Fallzahl, randomisiert, maskeerte Erfolgsmessung) die Effekte der fehlerfreien Lernmethode und des herkömmlichen Lernens nach Versuch und Irrtum auf die Ausführung von Alltagsaufgaben bei Menschen mit Demenz miteinander verglich.
- Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer oder gemischten Typ von einem strukturierten Lerntraining profitieren.
- Zwar konnte die Ausgangshypothese, dass fehlerfreies Lernen wahrscheinlich effektiver ist als das herkömmliche Lernen nach Versuch und Irrtum, nicht bestätigt werden. Jedoch verbesserte sich durch beide Lernmethoden die Ausführung von zwei gewählten alltagsrelevanten Aufgaben in statistisch signifikantem und klinisch relevantem Ausmaß.
- Das regelmäßige Alltagstraining unter professioneller Anleitung von Ergotherapeuten oder Psychologen mit 13 einstündigen Trainingseinheiten in der Häuslichkeit des Patienten über 10 Wochen hinweg erbrachte einen Kompetenzzugewinn, der mit zwei Refresher- und zwei Evaluationseinheiten auch bis zu sechs Monate anhielt.
- Die Fachkräfte wurden randomisiert für die jeweilige Lernmethode ausgewählt. Sie erhielten getrennt für jede Methode ein Therapiemanual, ein Einführungsseminar sowie eine Wiederholungsschulung nach einem Pilottraining mit zwei Patienten. Die Manu-altreue bei Durchführung der Therapie war in beiden Gruppen hoch, sowohl gemäß der Selbsteinschätzung durch die Therapeuten als auch durch die externe Beurteilung von Videoaufnahmen ausgewählter Behandlungseinheiten.
- Die regelmäßige und kontinuierliche Rekrutierung in Abstimmung mit den freien Trainingskapazitäten der Therapeuten war eine besondere Herausforderung für die universitären Memory-Ambulanzen. Im Gegensatz zu Medikamentenstudien sind Studien mit Therapeuten noch ungewohnt. Absagen von Verbundzentren und bereits geschulten Therapeuten verzögerten die Rekrutierung. Durch budgetneutrale Laufzeitverlängerung und forciertes Studienmanagement konnte eine ausreichende Fallzahl erreicht werden.
- Die Studie wurde forschungsmethodisch nach höchsten Standards geplant, durchgeführt und berichtet. Die wissenschaftliche Evaluation konnte planmäßig durchgeführt werden. Die Erfolgsmessung erfolgte über Videoaufnahmen, bei der die externen Gutachter keine Kenntnis darüber hatten, welcher Trainingsmethode die Patienten zugeordnet waren.
- Beide Trainingsmethoden werden in einem Therapiemanual laienverständlich zusammengeführt. Mithilfe dieses Manuals können Ergotherapeuten in Deutschland eine effektive häusliche Behandlung im Rahmen der Regelversorgung durchführen.
- Weitere randomisierte kontrollierte Studien sollten evaluieren, ob das Training auch in geringerer Intensität oder bei partieller Anwendung durch qualifizierte Laien wirksam ist.

3. Arbeits- und Ergebnisbericht

3.1. Ausgangsfragen und Zielsetzung

Eingeschränkte Alltagsbewältigung stellt die Hauptlast der ursächlich bisher nicht heilbaren Demenz des Alzheimer Typs dar^{1,2}. Systematisch zusammengeführte Evidenz aus kleineren klinischen Studien legt nahe, dass strukturierte Lerntechniken die Durchführung von Alltagsaufgaben bei Menschen mit Demenz stabilisieren können^{3,4,5}. Fehlerfreies Lernen ist die prominenteste Lerntechnik und geht davon aus, dass das Vermeiden von Fehlern bei der Aneignung einer Alltagsaufgabe die eingeschränkte Lernkapazität von Menschen mit Demenz optimal nutzt^{4,5}. Bisher fehlten zu diesem Thema jedoch sowohl national als auch international belastbare Daten aus großen klinischen Studien, die auf forschungsmethodisch hohem Niveau umgesetzt wurden. Daher war das Ziel des REDALI-DEM-Projektes, folgende Fragestellungen mit Hilfe einer rigoros geplanten, ausreichend gepowerten und in allen Prozessen qualitätsgesicherten klinischen Studie im multizentrischen und randomisiert kontrollierten Design zu untersuchen:

1. Wie wirkt strukturiertes Lerntraining auf die Ausführung von Alltagsaufgaben bei Menschen mit Demenz und wirkt fehlerfreies Lernen besser als Lernen nach Versuch und Irrtum?
2. Bleiben Langzeiteffekte bis zu sechs Monate erhalten?
3. Hat das Wiedererlernen von Alltagsaufgaben Transfereffekte auf den Assistenzbedarf von Menschen mit Demenz?
4. Wie hoch sind die Behandlungskosten und die Akzeptanz der Therapie?
5. Sind mit dem Lerntraining unerwünschte Ereignisse assoziiert?

3.2. Projektverlauf und Planabweichungen

Das ZGGF fungierte als koordinierende Studienzentrale und war zuständig für Protokollerstellung und -publikation, Einholung des Ethikvotums, internationale Studienregistrierung, die Zusammenarbeit mit dem Kooperationspartnern der Universität Nijmegen, Schulung und Supervision der Studientherapeuten sowie für das Datenmanagement, das Monitoring in den einzelnen Studienzentren, die Unterstützung der statistischen Analysen und die Publikationen. Die Datenerhebung und Interventionen erfolgten durch sechs universitäre Verbundzentren in Bonn, Freiburg, Mainz, Mannheim, Marburg und Tübingen. Die Abteilung Sozialpsychologie und Methodenlehre des Psychologischen Instituts der Universität Freiburg war verantwortlich für die statistischen Analysen, das zentrale Datenmonitoring und das unabhängige maskierte Assessment der Videoaufnahmen, die die Aufgabenausführung der Studienteilnehmer vor und direkt nach dem Training nach 11 Wochen sowie nach 16 und 26 Wochen zeigten.

Der ursprünglich geplante und der faktische Projektverlauf sind in Tabelle 1 und 2 inklusive Abweichungen dargestellt. Um die Rekrutierung der geplanten Stichprobengröße, die sechsmonatige Nachuntersuchung und die Dissemination der Ergebnisse in Forschung und Praxis zu gewährleisten, wurden mehrfach budgetneutrale Laufzeitverlängerungen genehmigt. Der im Bewilligungsschreiben genannte vorläufige Termin für den Abschlussbericht war der 01.02.2014. Tatsächlich wurde das Projekt am 30.11.2016 beendet. Die Budgetneutralität der Laufzeitverlängerung wurde durch eine Streckung der Projektmanagementstelle sichergestellt.

Gründe für die Planabweichungen im Projektverlauf waren insbesondere Rekrutierungsverzögerungen. Hierfür ist die Hauptursache am ehesten darin zu sehen, dass die universitären Memory-Ambulanzen zwar umfangreiche Erfahrungen mit klinischen Studien haben, nicht jedoch in der Durchführung komplexer Interventionen mit Therapeuten, die nicht zum Stammpersonal gehören. So mussten die meisten Verbundzentren Therapeuten aus anderen Abteilungen der Universitätsklinik einsetzen, z.T. neues Personal einstellen oder in einem Fall mit einer niedergelassenen Ergotherapiepraxis zusammenarbeiten. In einem anderen Fall wurde eine Praxis für ambulante Rehabilitation für die Interventionen geschult und eine Kooperation mit einem rekrutierenden Zentrum für Psychiatrie vereinbart. Hier gelang die Rekrutierung nur mit Mühe für die sechs Pilotpatienten für das Training-on-the-Job. Danach musste dieses Verbundzentrum wg. Rekrutierungsmangel ausscheiden. In zwei Verbundzentren schieden Therapeuten direkt nach der aufwendigen Einführungsschulung aus. Ein Verbundzentrum konnte erneut zu schulende Ersatztherapeuten stellen und bis zum Ende der Studie teilnehmen. Das andere Verbundzentrum schied bereits vor der Training-on-the-Job-Phase aus. Diese Umstände und natürliche Fluktuation durch Schwangerschaft und Weggang der Therapeuten erforderten individuell terminierte Nachschulungen von fast 20 Therapeuten.

Neben einer Intensivierung der Rekrutierungsaktivitäten wurden auf der ersten Koordinationskonferenz auf Basis der Pilotphasenergebnisse Protokolländerungen bei den Einschlusskriterien und dem Therapieschema vorgenommen. Für die Einschlussfähigkeit wurde der Hilfebedarf der Patienten bei alltäglichen Verrichtungen erhöht (IDDD^{Items 7-11} von ≥ 2 auf $\geq 2,5$ angehoben). Der Aktivitätenkatalog wurde um schwierigere Alltagsaktivitäten erweitert. Die Therapeuten sollten statt nur einen nun die ersten drei Therapietermine dazu nutzen, die zu trainierenden Alltagsaktivitäten auszuwählen, den Ablauf detailliert festzulegen und das Baselinevideo aufzunehmen. Damit die Anzahl der Patienten-Therapeuten-Kontakte konstant blieb, reduzierten sich die Einheiten von 10 auf 9 und die Auffrischeinheiten von 3 auf 2.

Tabelle 1: Geplanter Projektverlauf

Jahre	1.				2.				3.			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Projektmanagement	36 Monate (100 % Stelle)											
Klin. Management	21 Monate											
Vorbereitung	5 Monate											
Training on the job				5 Monate								
Rekrutierung	14 Monate											
Intervention	20 Monate											
Assessment	21 Monate											
Datenmanagement	1 + 28 Monate											
Statistik	4 + 6 Monate											
Meilensteine	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	

Tabelle 2: Faktischer Projektverlauf inkl. Planabweichungen

Jahre	2011			2012				2013				2014				2015				2016				
	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
Projektmanagement	67 Monate (+ 31, ab III-2012 50 %), erhebliche Mehrarbeit durch intensivere Betreuung der Zentren (Nachschulungen, Supervision, Monitoring)																							
Klin. Management	45 Monate (+24, kostenneutral durch Umstrukturierung, z.T. mit Projektmanagement kombiniert)																							
Vorbereitung																								
Training on the job				VZ 1-5		VZ 4/5		VZ 6																
Rekrutierung	36 Monate (+22) kostenneutral durch Fallpauschale																							
Intervention	41 Monate (+21) kostenneutral durch Fallpauschale																							
Assessment	42 Monate (+21) kostenneutral durch Fallpauschale																							
Datenmanagement	(1 Mo)	1+56 Monate (+28) kostenneutral durch Umstrukturierung (z.T. zentrales Monitoring, Datenmanagement z.T. mit Projektmanagement kombiniert)																						
Statistik	(2 Mo)																						4+6 Monate	
Meilensteine	1	2, 3	4	5	3 VZ6	4 VZ6	6	7	8, 9	10, 11														

VZ=Verbundzentrum

Meilensteine

1. Fertigstellung des Studienprotokolls inkl. Planung des Videomanagements und Datentransfers.
2. Initiierung aller Verbundzentren abgeschlossen inkl. Erhalt des Ethikvotums.
3. Regelung aller Vertragsangelegenheiten mit und in den Verbundzentren, Studienmaterial ist übersetzt und adaptiert nach Pilottesting in einem Verbundzentrum und steht für alle Verbundzentren zur Verfügung (Trainingsmanuale, CRF, investigator site file), Methoden des Video- und Datentransfers sind auf Machbarkeit geprüft.
4. Training-on-the-Job und Wiederholungsseminare sind abgeschlossen, Therapeuten sind für Studienteilnahme zertifiziert, erste Koordinationskonferenz ist abgeschlossen, Dateneingabemasken erstellt.
5. Erster Patient ist eingeschlossen.
6. 50 % der Patienten sind rekrutiert.
7. 100 % der Patienten sind rekrutiert.
8. Letzter Patient ist abgeschlossen, Monitoring nach der Interventionsphase ist abgeschlossen.
9. Vor-Ort-Monitoring nach dem letzten Follow-up in den Verbundzentren ist abgeschlossen.
10. Alle Daten sind eingegeben, kontrolliert und analysiert.
11. Artikel sind eingereicht und Anleitung für die Trainingspraxis erstellt.

Ein methodisch hochwertiges Design verlangt, dass die Experimental- und die Kontrollintervention durch separat geschulte Therapeuten erfolgt, die nicht durch Kenntnis der jeweils anderen Therapieform kontaminiert sind. Dadurch müssten pro Verbundzentrum eigentlich zwei Haupttherapeuten (Experimental und Kontrolle) und zwei Vertretungstherapeuten vorgehalten werden. Aus pragmatischen Gründen schulten wir nur einen Vertretungstherapeuten pro Zentrum, jedoch in beiden Therapieformen und begrenzten die Trainingseinheiten dieser kontaminierten Vertretungstherapeuten auf ein Minimum. In unserer Studie unter Alltagsbedingungen waren jedoch auch die Haupttherapeuten mit anderen Routineaufgaben betraut. Diese Umstände führten dazu, dass die Trainingskapazität auf zwei bis drei Parallelbehandlungen von Studienpatienten pro Therapeut begrenzt war. Eine große Herausforderung für rekrutierende Ärzte und die Therapeuten war es, die Rekrutierungsfrequenz und die Trainingsauslastung der Therapeuten aufeinander abzustimmen. Hier gab es z.T. erheblichen Steuerungsbedarf in den Verbundzentren und für das Projektmanagement in der Freiburger Studienzentrale. Die Ausbalancierung war zusätzlich durch die randomisierte Zuteilung erschwert. So konnten Therapeuten einer Therapieform bis zu drei Patienten nacheinander zugewiesen werden. Wir haben Erfahrung im Management von Studien zu komplexen Interventionen und daher (1) die Blockgröße für die Randomisierung auf 6 begrenzt, (2) die pragmatische Vertretungslösung eingeführt und (3) im Protokoll größere Freiheiten bei der Terminierung der Trainingseinheiten gelassen, um Ausfallzeiten oder Belastungsspitzen kompensieren zu können. Dennoch führten die beschriebenen Erfordernisse eines rigorosen Studiendesigns zu Rekrutierungsverzögerungen, insbesondere wenn die Therapeuten in den Verbundzentren und auch das zentrale Projektmanagement, die z.T. stoßweise rekrutierenden Ärzte auf eine akut zu hohe Belastung der Therapeuten hinweisen mussten. Folge war dann z.T. eine zu starke Rücknahme der Rekrutierungsaktivitäten. Unsere Lernerfahrungen zur ausbalancierten Berücksichtigung methodischer und versorgungspraktischer Erfordernisse in klinischen Studien zu komplexen Intervention sind in der folgenden Tabelle zusammenfasst.

Tabelle 3: Faktoren mit Einfluss auf Qualität, Verlauf und Zielerreichung der REDALI-DEM-Studie

Hemmende Faktoren	Förderliche Faktoren
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wenig Erfahrung der Verbundzentren mit Zusammenhängen zwischen Therapeutenkapazitäten, Randomisierung und Rekrutierungsfrequenz. 2. Absagen von Verbundzentren. 3. Methodische Erfordernisse, nichtkontaminierte Therapeuten 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Forciertes zentrales Studienmanagement mit individualisierter Nachschulung der Therapeuten und intensiver Betreuung der Verbundzentren in schwierigen Situationen. 2. Gewinnung eines weiteren Verbundzentrums im Verlauf der Studie. 3. Erweiterung des Rekrutierungszeitraumes, ermöglicht durch Flexibilität bei allen Studienbeteiligten und beim Förderer. 4. Konzipiente Manualisierung des Experimental- und Kontrolltrainings inkl. prägnanter Zusammenfassung der Kernprozesse (eine DinA4-Setie) als Vorlage für die Trainingseinheiten in der Häuslichkeit des Patienten. 5. Kombination aus Einführungsschulung, Training-on-the-Job mit zwei

<p>ten vorzuhalten.</p> <p>4. Die methodisch erforderlichen Videoaufnahmen reduzierten in wenigen Fällen die Rekrutierung.</p> <p>5. Wenig Erfahrung der Therapeuten mit stringenten Terminanforderungen eines Studienprotokolls.</p> <p>6. Absage einzelner Therapeuten und natürliche Fluktuation.</p> <p>7. In einem Verbundzentrum war keine Study Nurse eingebunden.</p> <p>8. Fehlende oder inkomplette Daten.</p>	<p>Pilotpatienten, Wiederholungsschulung und formalisierte individueller Reflexion der eigenen Kompetenz vor Behandlung des ersten Hauptstudienpatienten, regelmäßiges Monitoring der Therapie-Adhärenz.</p> <p>6. Vorbereitete individualisierbare Patienten-Terminpläne und persönliche Beratung für Therapeuten durch das Studienmanagement.</p> <p>7. Koordinationskonferenz mit Beratung der Ergebnisse aus der Pilotphase und daraus resultierenden Protokollanpassungen.</p> <p>8. Umfangreiche Erfahrung mit der Datenerhebung für klinische Studien und Vorhalten einer Study Nurse in den Verbundzentren.</p> <p>9. Vollständig maskierte Ergebnisevaluation durch Videoaufnahmen, die zuvor von Hinweisen auf Gruppenzuordnung bereinigt wurden.</p> <p>10. Kombination aus (1) kontinuierlicher zentraler Dateneingangsprüfung, (2) einmaliger zentral vorbereiteter Selbstkontrolle in den Verbundzentren, (3) einmaligem zentralem statistischen Monitoring und (4) finalem vor-Ort-Monitoring.</p> <p>11. Erfahrung des Statistikers mit klinischen Studien und dem Umgang mit fehlenden Daten sowie seine frühe Einbindung in der Planungsphase.</p>
--	--

3.3. Ergebnisse und Implikationen für Forschung und Versorgung

Ergebnisse

Patientenverlauf: Von 216 gezeichneten Patienten wurden 55 vor der Randomisierung ausgeschlossen, hauptsächlich weil sie die Einwilligung vor der Erstellung des kompletten Eingangsassessments inkl. Baselinevideo zurücknahmen (n=24) oder keine trainierbaren Aktivitäten auswählen konnten (n=16). Von 161 randomisierten Patienten erhielten nach 16 Wochen 140 Personen ein Follow-up Assessment (Abbruchrate 13 %) und nach 26 Wochen noch 137 Personen (Abbruchrate 15 %). Weder die Abbrüche noch weitere unerwünschte Ereignisse waren gemäß Einschätzung der Verbundzentrumleiter vor Ort mit dem Training oder den Assessments der REDALI-Studie assoziiert. Anzahl und Gründe für die Abbrüche waren in den Gruppen ähnlich verteilt: Tod (Experimental/Kontrolle: 1/1), nicht-elektive Krankenhausaufnahmen (1/2), Pflegeheimaufnahmen (2/2) und Rücknahmen der Teilnahme Einwilligung (9/6). Experimental- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht in den Charakteristika der Patienten, Angehörigen und behandelnden Therapeuten (siehe Hauptpublikation in der Anlage: Voigt-Radloff et al. Structured relearning of activities of daily living in dementia – the randomized controlled REDALI-DEM trial on errorless learning).

Durchführung der Lerntrainings: Von 81 der für das fehlerfreie Lernen zugeteilten Patienten erhielten 71 das komplette Training (12-14 Einheiten), 5 Personen ein ausreichendes Training (≥ 9 Einheiten) und 5 Patienten ein unzureichendes Training (3-6 Einheiten). Ein Lerntraining nach der Versuch-und-Irrtum Methode erhielten insgesamt 80 Personen, davon 74 komplett, 2 in ausreichender und 4 in unzureichender Menge. Die Werte für die Therapie-Adhärenz (1= sehr gut, 5=sehr schlecht) lagen in beiden Gruppen sowohl bei der Selbststein-

schätzung ($\leq 2,0$) als auch bei der externen Video-Begutachtung ($\leq 1,6$) sehr hoch. Als Trainingsaktivitäten wurden am häufigsten gewählt (Experimental/Kontrolle): Leichte Übungen zur körperlichen Fitness (23/27), Telefonieren (15/17), Auswahl einer Fernseh-Sendung aus einem Programmheft (11/16), das Schreiben einer Einkaufsliste (9/15) und das Herausuchen einer Telefonnummer (6/16).

Primäre Endpunkte: Die ITT-Analyse von 140 randomisierten Patienten mit Follow-up-Daten zu Woche 16 zeigte in beiden Gruppen einen signifikanten und klinisch relevanten Lernzuwachs in der Ausführung der zwei gewählten Alltagsaufgaben (standardisierte Effektstärke [95% KI]: 0,61 [0,37-0,85] für Aufgabe A; 0,47 [0,23-0,71] für Aufgabe B), der auch bis zur Woche 26 anhielt (0,41 [0,17-0,64] für Aufgabe A; 0,26 [0,03-0,50] für Aufgabe B). Eine signifikante Interaktion zwischen Behandlungsgruppen und Zeitverlauf wurde weder für Aufgabe A noch für Aufgabe B gefunden.

Sekundäre Endpunkte: Der Assistenzbedarf, die Kognition, das herausfordernde Verhalten der Patienten und die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistung blieben über sechs Monate stabil und unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Patienten zeigten sich mit der Behandlung in beiden Gruppen sehr zufrieden. Die Kosten pro Patient betragen für das fehlerfreie Alltagstraining 1.907 € und für das Lernen nach Versuch und Irrtum 1.897 €.

Dissemination der Ergebnisse

Zusätzlich zu den o.g. wichtigsten Publikationen wurden bzw. werden die Ergebnisse auf einem Abschluss Symposium im Oktober 2016 sowie auf mindestens zwei internationalen wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt (Kongress Prof. Hüll: Alzheimer's Association International Conference⁶, Toronto, Kanada, Juli 2016. Prof. Dr. Kessels: International Neuropsychological Society Annual Meeting, New Orleans, USA, Februar 2017, zusätzlich geplant: Federation of the European Societies of Neuropsychology, Meeting im September 2017). Für die Implementation in der Versorgungsroutine ist eine wissenschaftlich begleitete Strategie vorgesehen (siehe Implikationen für die Versorgung).

Implikationen für die Forschung

(1) Auch wenn neuere kleinere Studien wiederholt einen Zusammenhang zwischen fehlerfreiem Lernen und einer verbesserten Bewältigung von Wortlisten-Lernaufgaben bei Menschen mit leicht kognitiver Einschränkung bestätigen⁷ und ein körperliches Korrelat zu diesem sogenannten Vorteil des fehlerfreien Lernens gefunden wurde⁸, zeigte unsere weltweit erste multizentrische Studie zu fehlerfreiem Lernen von Alltagsaufgaben bei Menschen mit Demenz, dass sich dieser Vorteil nicht übertragen ließ. Erst wenn sich bei Menschen mit Demenz ein Zusammenhang zwischen messbaren Veränderungen im frontalen und media-

len Temporallappen, fehlerfreiem Lernen und der Bewältigung von Alltagsaufgaben zeigen lässt, sollten weitere ausreichend gepowerte randomisiert kontrollierte Studien der Hypothese nachgehen, dass fehlerfreies Lernen auch im Versorgungsalltag eine überlegene Lernmethode sein könnte.

(2) Unsere multizentrische Studie in rigorosem und versorgungsnahen Design konnte nachweisen, dass strukturiertes Training, also regelmäßiges angeleitetes Üben unter Vermeidung von Stress und Frustration unabhängig von der Lernmethode, zu einer verbesserten alltagsrelevanten Aufgabenausführung führt. Einen Hawthorne-Effekt (Verhaltensänderung ohne Training, alleine aufgrund der Studienteilnahme) können wir empirisch nicht ausschließen, da wir keine Kontrollgruppe ohne Intervention mitgeführt haben. Wir halten positive Effekte ohne Training alleine aufgrund der Kontrolle bzw. Zuwendung im Rahmen der Studienteilnahme jedoch für klinisch wenig plausibel, da sich unser primärer Endpunkt nicht auf herausforderndes Verhalten oder subjektiv empfundene Lebensqualität, sondern auf einen objektiv beobachtbaren Kompetenzzugewinn bei der Durchführung von alltagsrelevanten Aufgaben und damit auf die Aktivitätsperformanz im Routinekontext der Patienten bezog. In weiteren Studien sollte daher die Intensität des Trainings als Optimierungsproblem untersucht werden. So müsste in einer randomisiert kontrollierten Non-Inferiority-Studie⁹ evaluiert werden, ob ein weniger intensives Training initial durch qualifizierte Therapeuten mit Übergabe an geschulte Laien zu gleichen Ergebnissen kommt wie das intensive Training ausschließlich durch Therapeuten.

Implikationen für die Versorgung

Dass die REDALI-DEM Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Lernmethoden gefunden hat, ist für die Implementation eines strukturierten Alltagstrainings von großem Vorteil. Denn ein stringentes Monitoring, ob spezifische Lernmethoden bei der Umsetzung in der Routine eingehalten werden, ist nicht erforderlich. Vielmehr können sowohl das fehlerfreie als auch das Lernen nach Versuch und Irrtum je nach Patientenpräferenz als methodische Varianten angeboten und kombiniert werden. Die Kernelemente des strukturierten Lernens wie Regelmäßigkeit, ungestörte Lernumgebung im vertrauten Umfeld, stress-, angst- und frustationsarmes Lernen und Aufgabenauswahl gemeinsam mit dem Patienten (shared decision making) werden in einem neu zusammengeführten Therapiemanual genau beschrieben.

Gemäß internationaler¹⁰ und nationaler¹¹ Empfehlungen zur Implementation komplexer Interventionen soll eine Implementationsstudie in der etablierten und vernetzten Versorgungsinfrastruktur geriatrischer Zentren und Schwerpunkteinrichtungen geplant und beantragt werden. Die Implementation soll als randomisierte kontrollierte Non-Inferiority-Studie designt werden¹². Das forschungsmethodisch innovative Vorgehen beinhaltet eine prospektive Meta-

Analyse^{13, 14} mit mehreren, zeitlich versetzten monozentrischen Implementationsuntersuchungen, die zentral koordiniert werden. Dieses Vorgehen sichert gemeinsam mit einer engen Kooperation mit der Alzheimer Gesellschaft, dass bei der Implementierung (1) Durchführungsqualität und Langzeiteffekte unter Routinebedingungen geprüft werden, (2) die Intensität des Trainings und des professionellen therapeutischen Inputs optimiert werden und (3) Forschungskosten nur für die wissenschaftliche Begleitung und zentrale Koordination, nicht aber für die Trainingsdurchführung anfallen.

3.4. Kooperationspartner

Die Beiträge der zentralen Kooperationspartner sind in Tabelle 4 zusammengefasst, die der Verbundzentren in Tabelle 5.

Tabelle 4: Kooperationspartner und ihre Beiträge zur REDALI-DEM Studie

Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie Freiburg (ZGGF)	
Prof. Dr. Michael Hüll	Principal Investigator und klinisches Management, Protokoll- und Publikationskommentierung.
Dr. Sebastian Voigt-Radloff	Stellvertretende Studienleitung, Projektmanagement, Interventionsmanualisierung, Therapeutenschulung, Protokoll- und Publikationsentwürfe und -finalisierungen. Kommentierungen von Publikationsentwürfen. Monitoring der Therapie- und Protokoll-Adhärenz und des Datenmanagements in den Verbundzentren.
Gabriele Ruf	Assistenz der stellvertretenden Studienleitung.
Gernot Marenbach	Finanzverwaltung
Prof. Dr. Franz Josef Illhardt	Trial Steering Committee (Ethik).
Psychologisches Institut der Universität Freiburg, Abteilung Sozialpsychologie und Methodenlehre	
Dr. Rainer Leonhart	Trial Steering Committee (Statistik). Statistische Planung und Evaluation, Protokoll- und Publikationskommentierung.
Angela Cho	Unterstützung der Interventionsmanualisierung und Therapeutenschulung, Videomanagement, Koordination der Ergebnisevaluation, Kommentierungen von Publikationsentwürfen. Zentrales statistisches Monitoring des Datenmanagements in den Verbundzentren.
Wiss. Mitarbeiter	Ergebnisevaluation durch Begutachtung der Evaluationsvideos.
Radboud University Nijmegen Medical Centre	
Prof. Dr. Marcel Olde Rikkert	Trial Steering Committee (Geriatrie). Supervision des Monitoring der Therapie-Adhärenz, Protokoll- und Publikationskommentierung.
Prof. Dr. Roy Kessels	Fachberatung Neuropsychologie. Protokoll- und Publikationskommentierung.
Dr. Danielle Boelen	Unterstützung der Interventionsmanualisierung und Therapeutenschulung, Monitoring der Therapie-Adhärenz durch Begutachtung der Behandlungsvideos, Protokoll- und Publikationskommentierung.
Maartje de Werd	Unterstützung der Interventionsmanualisierung und Therapeutenschulung, Monitoring der Therapie-Adhärenz durch Begutachtung der Behandlungsvideos, Publikationsentwürfe und -finalisierungen.

Die Ärztlichen Leiter der Verbundzentren rekrutierten gemeinsam mit weiteren Prüfärzten die Studienteilnehmer. Des Weiteren unterstützten sie im Rahmen der ersten Koordinationskon-

ferenz die Protokolländerungen nach der Pilotphase und beteiligten sich an der Hauptpublikation zu den Ergebnissen der REDALI-DEM Studie. Die Therapeuten führten die Experimental- bzw. die Kontrollintervention durch und nahmen die Videos auf sowohl zur Evaluation der Patientenleistungen (Evaluationsvideos) als auch zur Beurteilung der Therapieadhärenz (Behandlungsvideos).

Tabelle 5: Verbundzentren

Zentrum	Leiter	Weitere Prüfärzte	Therapeuten	Study Nurses
1. Bonn	Prof. Dr. Frank Jessen, PD Dr. Klaus Fliessbach	Christine Westerteicher, Barbara Beatrix Kofler	Angela Gast, Stefanie Petersen, Kerstin Petrow, Laura Schnorrenberg	Sabine Fabiunke, Tanja Engels
2. Freiburg	Prof. Dr. Michael Hüll, PD Dr. Stefan Klöppel	Dr. Bernhard Heimbach, Dr. Anna Wellnitz, Dr. Sabine Hellwig, Dr. Berrit Prinz, Dr. Meike Terhorst	Gabriele Ruf, Nicole Colzman, Elisabeth Klimmek, Andrea Rühlemann, Ursula Habermalz	Iris Natterer
3. Mainz	Prof. Dr. Andreas Fellgiebel	PD Dr. Oliver Tüscher, Dr. Anke Thümler, Dr. Ines Schaberger, Dr. Patrik Jung, Dr. Eva Fucik, Dr. Nadine Dreimüller, Dr. Felix Emanuel Lüssi, Dr. Anne-Odette Viertmann	Ina Kretzler, Ulrich Pfeleiderer, Dominik Wolf, Alexandra Schmoranzler, Irene Lelieveld, Regina Petri	Danuta Weichert
4. Marburg	Prof. Dr. Richard Dodel	Dr. Jan-Philipp Bach, Dr. Jürgen Rieke, PD Dr. Ries	Jutta Bohr, Katharina Bohl, Jannis Ziemek, Kathy Hörder, Corina Hohbein (Ergotherapiepraxis Sorge). Abgesagt: Sonja Ruf, Kerstin Hofmann, Christina Schering.	Gerda Engel
5. Tübingen	Prof. Dr. Gerhard W. Eschweiler	Dr. Maike Peters, Dr. Oliver Preische	Martina Wallis, Maike Vostarek, Silke Strecker, Raphael Niebler. Abgesagt: Christoph Hölscher	Elke Kuder-Buletta
6. Mannheim (nachrekrutiert)	Prof. Dr. Lutz Frölich	Dr. Lucrezia Hausner, Dr. Magda Syren, Dr. Marinella Damian, Katrin Jekel, Tanja Dünkel	Marco Hesper (Koordination), Marita Halbritter, Alexander Rossa, Ann-Kathrin Herzog. Abgesagt: Annette Schmitt	-
Nach Pilot abgesagt				
Heilbronn, Weinsberg	Dr. Rainer Schaub (Weinsberg)	Dr. Ingrid Stangl, Dr. Birgit Hülsewede (Weinsberg)	Rita Grigsby (Koordination) Leo Betzl, Philip Stiller, Heike Langohr. (Heilbronn)	-
Nach Schulung abgesagt				
Emmendingen	PD Dr. Holger Heckelmann	Dr. G. Richter	Aline Haberstroh, Uwe Wöhrle	Irmtraud Blum
Vor Schulung abgesagt				
Berlin	Dr. J. Bohlken, Facharztpraxis für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie			
Stuttgart	Dr. J. Fischer, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie für Ältere, Klinikum Stuttgart			

3.5. Nachwuchsförderung

Auf Basis der mit der REDALI-DEM-Studie assoziierten Publikationen promoviert Frau Maartje de Werd bei Herrn Prof. Dr. Roy Kessels, unserem niederländischen Kooperationspartner. Eine Habilitation von Herrn Dr. Voigt-Radloff war aus formalen Gründen nicht möglich. Durch die im internationalen Vergleich verzögerte Akademisierung der Gesundheitsfachberufe in Deutschland ergibt sich eine Spezialsituation. Herr Voigt-Radloff kann einen internationalen Masterabschluss und eine anerkannte niederländische Promotion vorweisen, aber kein Bachelorstudium in Deutschland. Daher erkennen die deutschen Behörden die Promotion nicht als Zugangsvoraussetzung für eine Habilitation in Deutschland an.

3.6. Literaturverzeichnis

- ¹ Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377:1019-31.
- ² Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo-Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jönsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Rikkert MO, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(5):455-532.
- ³ Kessels RPC, de Haan EHF. Implicit learning in memory rehabilitation: a meta-analysis on errorless learning and vanishing cues methods. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25:805-14.
- ⁴ Clare L, Jones RS. Errorless learning in the rehabilitation of memory impairment: a critical review. *Neuropsychol Rev*. 2008;18:1-23.
- ⁵ de Werd MME, Boelen D, Rikkert MG, Kessels RPC. Errorless learning of everyday tasks in people with dementia. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1177-90.
- ⁶ Hüll M, Leonhart R, Olde Rikkert MGM, Kessels RPC, Voigt-Radloff S. The Effects of Structured Relearning Methods on Daily Living Task Performance of Persons with Dementia: preliminary results from the multi-center randomized REDALI-DEM trial. Abstract for the Alzheimer' Association International Conference, 24.- 28. July 2016, Toronto, Canada.
- ⁷ Roberts JL, Anderson ND, Guild E, Cyr AA, Jones RS, Clare L. The benefits of errorless learning for people with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychol Rehabil*. 2016 Aug 8:1-13.
- ⁸ Anderson ND, Guild EB, Cyr AA, Roberts J, Clare L. Contributions of frontal and medial temporal lobe functioning to the errorless learning advantage. *Neuropsychol Rehabil*. 2012;22(2):169-86.
- ⁹ Collier TJ. Tools & Techniques - statistics: non-inferiority trials. *EuroIntervention*. 2014 Aug;10(4):526-7.
- ¹⁰ Medical Research Council. Developing and evaluating complex interventions: new guidance. Open access: www.mrc.ac.uk/complexinterventionsguidance
- ¹¹ Voigt-Radloff S, Stemmer R, Korporal J, Horbach A, Ayerle GM, Schäfers R, Greening M, Binnig M, Mattern E, Heldmann P, Wasner M, Braun C, Lohkamp M, Marotzki U, Kraus E, Oltman R, Müller C, Corsten S, Lauer N, Schade V, Kempf S. Forschung zu komplexen Interventionen in der Pflege- und Hebammenwissenschaft und in den Wissenschaften der Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie. Version 2.0, März 2016. 10.6094/UNIFR/10702. Open access: <https://www.freidok.uni-freiburg.de/data/10702>.
- ¹² Richards DA, Ekers D, McMillan D, Taylor RS, Byford S, Warren FC, Barrett B, Farrand PA, Gilbody S, Kuyken W, O'Mahen H, Watkins ER, Wright KA, Hollon SD, Reed N, Rhodes S, Fletcher E, Finning K. Cost and Outcome of Behavioural Activation versus Cognitive Behavioural Therapy for Depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):871-80.
- ¹³ Turok DK, Espey E, Edelman AB, Lotke PS, Lathrop EH, Teal SB, Jacobson JC, Simonsen SE, Schulz KF. The methodology for developing a prospective meta-analysis in the family planning community. *Trials*. 2011 Apr 29;12:104.
- ¹⁴ Cochrane Prospective Meta-Analysis (PMA) Methods Group. How to plan and execute a PMA. <http://methods.cochrane.org/pma/how-plan-and-execute-pma>