

The role of biomarkers in preclinical and prodromal Alzheimer's disease

Citation for published version (APA):

Vos, S. J. B. (2014). The role of biomarkers in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. 's-Hertogenbosch: Uitgeverij BOXPress.

Document status and date:

Published: 01/01/2014

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

The advances in AD biomarker research over the last years have improved our understanding of the early course of AD and allow us now to identify subjects with AD before they are demented, which opens new opportunities for AD treatment and prevention. At present, it is still unclear how biomarkers or biomarker combinations should be used for diagnosis and prognosis of AD for clinical and research purposes. In this thesis, we studied the role of biomarkers for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease in cognitively normal subjects, subjects with amnesic MCI (aMCI), and subjects with non-amnesic MCI (naMCI). In part I, we described the diagnostic and prognostic ability of single and combined AD biomarkers in subjects with MCI. In part II, we focused on the recently proposed diagnostic criteria for preclinical and prodromal AD. These criteria highlight the use of biomarkers to increase the certainty of whether a subject has underlying AD pathology or not.

In **Chapter 2**, we provided a review and meta-analysis of the use of CSF and plasma AD biomarkers for the prediction of AD-type dementia in subjects with MCI. We showed that the combination of A β 1-42 and tau in CSF had a better predictive accuracy for AD-type dementia than single CSF A β 1-42, t-tau or p-tau markers. Plasma levels of A β 1-40 tended to predict progression to AD-type dementia, while plasma levels of A β 1-42, the ratio A β 1-42/A β 1-40 and homocysteine did not predict outcome. Furthermore, in a fictive trial design with drugs that aim to prevent the progression from MCI to AD-type dementia, use of the combination of CSF A β 1-42 and tau markers in the selection of subjects could substantially reduce the sample size and trial costs.

In **Chapter 3**, we compared the predictive ability of the CSF A β 1-42/tau ratio and HCV on MRI for AD-type dementia in subjects with MCI of the European multi-center memory-clinic-based DESCRIPA study and determined the optimal test sequence of these biomarkers. While both markers were good predictors for progression to AD-type dementia and cognitive decline in subjects with MCI, we showed that the CSF A β 1-42/tau ratio was the best predictor for progression. Test sequence analyses demonstrated that HCV could increase the predictive accuracy of the CSF A β 1-42/tau ratio. This increase in predictive accuracy for AD-type dementia and cognitive decline was because HCV predicted AD-type dementia and cognitive decline in subjects with a normal CSF A β 1-42/tau ratio.

In **Chapter 4**, the predictive accuracy of CSF A β 1-42, CSF tau, CSF A β 1-42/tau, HCV on MRI, and APOE genotype for AD-type dementia was compared in subjects with aMCI and naMCI of the DESCRIPA study. We found that the overall predictive accuracy for AD-type dementia was similar for subjects with aMCI and naMCI, although sensitivity of CSF and MRI markers was higher and specificity lower in subjects with aMCI. Biomarkers also predicted decline on the MMSE in both MCI groups and decline in memory and overall cognition in subjects with naMCI. While there are differences in the relationship of biomarkers to outcome in aMCI and naMCI, our findings suggest that the symptomatic manifestations of

the AD pathophysiological process is broader than the amnesic presentation at the MCI stage and also includes non-amnesic MCI.

In **Chapter 5**, we assessed the progression rate to AD-type dementia and identified prognostic markers in subjects with MCI and evidence of abnormal amyloid- β in CSF from the DESCRIPA study. In these subjects with prodromal AD/MCI due to AD, we found that 57% of the subjects progressed to AD-type dementia after a mean follow up of 2.2 years. High CSF levels of t-tau and p-tau and hippocampal atrophy predicted progression to AD-type dementia and decline in MMSE score. Our results implicate that markers of AD-related neuronal injury could help to identify those subjects with MCI due to AD that will more rapidly progress to dementia.

In **Chapter 6**, we investigated the influence of CSF intralaboratory and interlaboratory variability on diagnostic CSF-based AD classification in a memory-clinic population of the Dutch multi-center LeARN study. We observed clear variability in CSF AD biomarker levels between repeated analyses in the same laboratory as well as between two different laboratories, in particular for A β 1-42 and p-tau. A substantial part of this variability could be explained by lot-to-lot variation of analytical kits. Our findings showed that the variability frequently led to a change in CSF-based AD diagnosis when predefined cut-offs for abnormal CSF values were applied, which may have a large impact on treatment decisions in clinical settings. Together, our results indicate that we should be careful when interpreting CSF findings and always interpret them within a clinical context.

In **Chapter 7**, we compared the theoretical framework of the International Working Group (IWG) criteria and National Institute on Aging–Alzheimer’s Association (NIA-AA) criteria for Alzheimer’s disease. The criteria revealed differences in approach, terminology and use of cognitive markers and biomarkers. Most persons who meet the IWG criteria will also meet the NIA-AA criteria and vice versa. However, the NIA-AA criteria allow for a subclassification of persons based on biomarker results within each diagnostic category. Validation and likely also modification of these criteria are needed before they can be applied in clinical practice.

In **Chapter 8**, we described the prevalence and prognosis of subjects with preclinical AD according to CSF biomarkers, episodic memory and the proposed NIA-AA criteria. Subjects were recruited from longitudinal studies of memory and aging in cognitively normal community-dwelling volunteers at the Knight Alzheimer’s Disease Research Center (ADRC) of the Washington University School of Medicine in St. Louis (USA). We showed that preclinical AD can be defined by CSF markers, is common in individuals aged at least 65 years, and is associated with an increased risk of cognitive decline, progression to CDR at least 0.5 symptomatic AD, and mortality. Progression rates differed between the preclinical AD stages; thus, stages 1, 2, and 3 likely represent different and progressive disease severities. Hence, preclinical AD could be an important target for therapeutic intervention.

In **Chapter 9**, the prevalence and prognosis of prodromal AD was examined based on well-established biomarkers and the proposed IWG and NIA-AA criteria. Subjects were recruited from multiple centers of the European Alzheimer’s Disease Consortium (EADC)

and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Our findings showed that subject classifications based on the IWG and NIA-AA criteria were both good predictors of likelihood of future cognitive decline and progression to AD-type dementia in subjects with MCI. However, our results indicated that knowledge about both amyloid pathology and neuronal injury is preferred to give an optimal prognosis. Moreover, the use of multiple neuronal injury markers in combination with an amyloid marker can help to identify the subjects that will soon progress to AD-type dementia. Also, a more lenient CSF A β 1-42 cut-off may be needed to identify subjects with SNAP who have prodromal AD.

In **Chapter 10**, we provided a general discussion of our findings, its implications for research, AD trials and clinical practice, and recommendations for future research. Furthermore, this last chapter includes a summary of the findings, list of author affiliations, list of publications, information about the author, and acknowledgements.

SAMENVATTING

De vooruitgang de afgelopen jaren in biomarker onderzoek bij de ziekte van Alzheimer (AD) heeft ons begrip van de vroege fase van AD verbeterd en staat ons toe om nu mensen te identificeren met AD vooraleer ze dement zijn. Dit zorgt voor nieuwe mogelijkheden voor behandeling en preventie van AD. Op dit moment is het nog steeds onduidelijk hoe biomarkers of biomarker combinaties gebruikt moeten worden voor de diagnose en prognose van AD, zowel voor klinische als wetenschappelijke doeleinden. In dit proefschrift hebben we de rol van biomarkers voor de diagnose en prognose van AD bestudeerd bij cognitief normale mensen, mensen met milde amnestische stoornissen en mensen met milde non-amnestische stoornissen. In deel I hebben we de diagnostische en prognostische waarde van aparte of gecombineerde biomarkers voor AD bij mensen met milde cognitive stoornissen (MCI) beschreven. In deel II hebben we ons gericht op de recent voorgestelde diagnostische criteria voor preklinische en prodromale AD. Deze criteria benadrukken het gebruik van biomarkers om meer zekerheid te krijgen of er al dan niet sprake is van onderliggende AD pathologie.

In **Hoofdstuk 2** hebben we een overzicht en meta-analyse gepresenteerd van het gebruik van AD biomarkers in hersenvocht (CSF) en plasma. We toonden aan dat de combinatie van A β 1-42 en tau in CSF een betere voorspeller was voor AD-type dementie dan A β 1-42, t-tau of p-tau apart. A β 1-40 in plasma toonde een tendens om progressie naar AD-type dementie te voorspellen, terwijl plasma waardes van A β 1-42, de ratio A β 1-42/A β 1-40, en homocysteïne de uitkomst niet voorspelden. In een fictief trial design met medicatie om progressie van MCI naar AD-type dementia te voorkomen vonden we dat het gebruik van de combinatie van CSF A β 1-42 en tau markers voor de selectie van mensen het aantal mensen nodig voor de trial evenals de kosten voor de trial aanzienlijk kon verminderen.

In **Hoofdstuk 3** hebben we de voorspellende waarde van de CSF A β 1-42/tau ratio en hippocampus volume (HCV) vergeleken voor progressie naar AD-type dementie bij mensen met MCI binnen de Europese DESCRIPA studie waaraan meerdere Europese centra (geheugenpoliklinieken) deelnamen. Daarnaast hebben we de optimale testvolgorde van deze biomarkers bepaald. Ondanks dat beide markers goede voorspellers waren voor progressie naar AD-type dementie en cognitieve achteruitgang vonden we dat de CSF A β 1-42/tau ratio de beste voorspeller was voor progressie. Analyses voor testvolgorde toonden aan dat HCV de voorspellende waarde van de CSF A β 1-42/tau ratio kon doen toenemen. Deze toename in voorspellende accuraatheid voor AD-type dementie en cognitive achteruitgang was er doordat HCV progressie voorspelde bij mensen met een normale CSF A β 1-42/tau ratio.

In **Hoofdstuk 4** werd de voorspellende accuraatheid van CSF A β 1-42, CSF tau, CSF A β 1-42/tau, HCV, en APOE genotype voor AD-type dementie vergeleken bij mensen met amnestische MCI (aMCI) en non-amnestische MCI (naMCI). We vonden dat de algemene voorspellende waarde voor AD-type dementie vergelijkend was bij mensen met aMCI en naMCI, hoewel de sensitiviteit van CSF en MRI markers hoger was en de specificiteit lager

was bij mensen met aMCI. Biomarkers voorspelden ook achteruitgang op de MMSE in beide MCI groepen en achteruitgang in geheugen en algemene cognitie bij mensen met naMCI. Ondanks dat er verschillen waren in de relatie tussen biomarkers en uitkomst bij aMCI en naMCI tonen onze resultaten aan dat de symptomatische manifestaties van het AD pathofysiologisch proces breder zijn dan de amnestische presentatie in de MCI fase en ook non-amnestische MCI bevat.

In **Hoofdstuk 5** onderzochten we het aantal mensen dat AD-type dementie ontwikkelde en identificeerden we prognostische markers bij mensen met MCI en abnormaal amyloid- β in CSF van de DESCRIPA study. Bij deze mensen met prodromale AD/MCI als gevolg van AD vonden we dat 57% AD-type dementie kreeg na een gemiddelde follow-up van 2.2 jaar. Hoge CSF waarden van t-tau en p-tau en hippocampus atrofie voorspelden progressie naar AD-type dementie en achteruitgang op de MMSE. Onze resultaten impliceren dat markers voor AD-gerelateerde neuronale schade zouden kunnen helpen om mensen met MCI als gevolg van AD te identificeren wat sneller AD-type dementie zullen krijgen.

In **Hoofdstuk 6** onderzochten we de invloed van CSF variabiliteit tussen en binnen laboratoria op de diagnostische classificatie van AD gebaseerd op CSF data in een geheugenpolipopulatie van de Nederlandse LeARN studie waaraan meerdere centra deelnamen. We observeerden duidelijke variabiliteit in CSF AD biomarker waarden tussen herhaalde metingen in hetzelfde laboratorium evenals tussen twee verschillende laboratoria, in het bijzonder voor $A\beta_{1-42}$ en p-tau. Een substantieel gedeelte van deze variabiliteit zou kunnen verklaard worden door variatie tussen lots van analytische kits. Onze bevindingen toonden aan dat de variabiliteit vaak leidde tot verandering van AD diagnose wanneer vooraf gedefinieerde afkappunten gebruikt werden om abnormale CSF waarden te bepalen, hetgeen een grote impact kan hebben op behandelbeslissingen in klinische settings. Algeheel tonen onze resultaten aan dat we voorzichtig moeten zijn bij het interpreteren we CSF waarden en dat we CSF waarden altijd in een klinische context moeten interpreteren.

In **Hoofdstuk 7** vergeleken we het theoretische kader van de International Working Group (IWG) criteria en de National Institute on Aging–Alzheimer’s Association (NIA-AA) criteria. Deze criteria tonen verschillen in aanpak, terminologie en gebruik van cognitieve markers en biomarkers. De meeste mensen wat aan de IWG criteria voldoen zullen ook aan de NIA-AA criteria voldoen en andersom. Hoe dan ook, de NIA-AA criteria staan subclassificatie van mensen toe gebaseerd op biomarker resultaten binnen elke diagnostische categorie. Validatie en wellicht ook aanpassingen van deze criteria zijn nodig alvorens deze toegepast kunnen worden in de klinische praktijk.

In **Hoofdstuk 8** beschreven we de prevalentie en prognose van mensen met preklinische AD gebaseerd op CSF biomarkers, episodisch geheugen, en de voorgestelde NIA-AA criteria. Deelnemers werden gerecruteerd van longitudinale studies naar geheugen en veroudering bij cognitief normale vrijwilligers uit de samenleving aan het Knight Alzheimer’s Disease Research Center (ADRC) van Washington University School of Medicine

in St. Louis (VS). We toonden aan dat preklinische AD gemeten kan worden met CSF markers, veel voorkomt bij mensen van 65 jaar en ouder, en geassocieerd is met een verhoogd risico op cognitieve achteruitgang, progressie naar een CDR van 0.5 of groter met symptomatische AD, en mortaliteit. Progressie verschilde tussen de preklinische AD fases; dus fase 1, 2, en 3 representeren wellicht een verschillende en progressieve ziekte-ernst. Dit geeft aan dat preklinische AD een belangrijk doelwit kan zijn voor therapeutische interventie.

In **Hoofdstuk 9** onderzochten we de prevalentie en prognose van prodromale AD door het gebruik van erkende biomarkers en de voorgestelde IWG en NIA-AA criteria. Mensen werden geworven van verschillende centra van het European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) en Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Onze bevindingen toonden aan dat classificaties van individuen gebaseerd op de IWG en NIA-AA criteria goede voorspellers waren voor de kans op cognitieve achteruitgang of progressie naar AD-type dementie in de toekomst. Desalniettemin toonden onze resultaten aan dat kennis over zowel amyloïde pathologie als neuronale schade de voorkeur heeft om een optimale prognose te geven. Ook kan het gebruik van meerdere neuronale schade markers in combinatie met een amyloïde marker helpen om de mensen te identificeren wat sneller AD-type dementie zullen ontwikkelen. Daarnaast kan een liberaler CSF A β 1-42 afkappunt nodig zijn om de mensen met enkel neuronale schade en prodromale AD (SNAP) te identificeren.

Hoofdstuk 10 bevat een algemene discussie van onze bevindingen, de implicaties hiervan voor onderzoek en kliniek en aanbevelingen voor verder onderzoek. Dit laatste hoofdstuk bevat tevens een samenvatting van de resultaten, overzicht van auteursaffiliaties, lijst van publicaties, informatie over de auteur en dankwoord.

