

Novel perspectives from existing data on early Alzheimer's disease pathology and dementia care use

Citation for published version (APA):

Janssen, O. (2022). *Novel perspectives from existing data on early Alzheimer's disease pathology and dementia care use*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20220617oj>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220617oj](https://doi.org/10.26481/dis.20220617oj)

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.

Download date: 12 Aug. 2022

SUMMARY

Alzheimer's disease (AD) has a long disease duration and a progressive course. To stop or slow down cognitive decline as early as possible, intervention studies are increasingly focusing on the earliest stage of the disease. To evaluate the effectiveness of these interventions, one ideally would want to track patients from the earliest preclinical stage, where amyloid pathology exists but cognition is still intact, to the prodromal stage, where cognitive functioning is impaired, to later and increasingly severe stages of dementia. An alternative strategy is to re-use and combine data that were previously collected. Combining different data sources can improve generalizability of findings, efficiency of future clinical trials, and identification of persons best suited for treatment at different disease stages. The aim of this thesis was to examine relevant outcomes and endpoints related to amyloid pathology in pre-dementia stages, and to examine the disease trajectory and care duration after a dementia diagnosis. In this thesis, we used different data sources and data types ranging from biomarker data to registry data to examine relevant outcomes and endpoints in AD. The relevant outcomes and endpoints in this thesis are important for the monitoring of treatment effects and for personalized predictions of if and how a patient might advance on the AD disease spectrum. In **Part I** we focused on preclinical and prodromal stages of AD, and in **Part II** we focused on the disease trajectory and duration of different types of care after a dementia diagnosis.

PART I

In **Part I** we used data from the *Amyloid Biomarker Study*, a large-scale data-pooling study combining data from various cohorts worldwide investigating amyloid biomarkers on positron emission tomography (PET) or in cerebrospinal fluid (CSF) to obtain a better understanding of the pathophysiology of AD. In **Chapter 2** we estimated the prevalence of amyloid abnormality in 19,097 participants with normal cognition (NC), subjective cognitive decline (SCD), mild cognitive impairment (MCI), or clinical AD dementia, and we examined effects of cutoff definitions on prevalence estimates. Older age, cognitive impairment, *APOE-ε4* carriership, and higher education were associated with higher amyloid abnormality prevalence, whereas sex and geographical location were not associated with amyloid abnormality in persons without dementia. In persons with dementia, dementia severity was not associated with amyloid abnormality. Using cohort-provided cutoffs, amyloid abnormality prevalences were similar to our 2015 estimates for individuals without dementia, and similar across PET and CSF estimates, while for clinical AD dementia estimates were higher for PET than CSF. When amyloid abnormality was examined using adjusted, data-driven cutoffs, CSF estimates were on average 10% higher than PET-estimates in non-dementia stages, while estimates were comparable for PET and CSF in AD dementia. This suggests that preclinical and

prodromal AD may be more prevalent than previously estimated, which has important consequences for clinical trial recruitment strategies and healthcare policies.

Chapter 3 focused on persons with SCD to investigate which characteristics of SCD are associated with amyloid abnormality. In 1,640 persons with SCD from 20 cohorts we found that the prevalence of amyloid abnormality at age 70 varied from 10-76%. Only older age, clinical setting, and *APOE-ε4* carriership showed univariate associations with increased amyloid abnormality. After adjusting for these, lower education was also associated with increased amyloid abnormality. Only within a research setting, informant-confirmed complaints, memory complaints, attention/concentration complaints, and no depressive symptoms were associated with increased amyloid abnormality. Feelings of worse performance were associated with less amyloid abnormality at younger ages and more at older ages. These low-cost characteristics may aid identification of individuals that might benefit from disease-modifying treatment, but due to their small effect sizes provide limited added value next to age and *APOE-ε4* carriership.

In **Chapter 4** we focused on amyloid-related cognitive decline using longitudinal data on 3,820 persons with NC or MCI. In persons with NC, cognitive decline was only present on the MMSE and was similar in persons with abnormal amyloid and persons with normal amyloid. Both amyloid-abnormal and amyloid-normal persons with MCI declined on the MMSE, while only amyloid-abnormal persons with MCI declined on immediate and delayed recall, and performance on all outcomes was worse in amyloid-abnormal persons with MCI compared with amyloid-normal persons. Cognitive decline was worst in $\epsilon4\epsilon4$, followed by $\epsilon3\epsilon4$, $\epsilon3\epsilon3$, $\epsilon2\epsilon4$, and $\epsilon2\epsilon3$. Amyloid-related cognitive decline was not associated with phosphorylated-tau pathology.

PART II

Part II of this thesis focused on the course of dementia after a dementia diagnosis. First, **Chapter 5** provided an integrated overview of how different European real-world AD data sources captured outcomes that were considered a priority by patients, caregivers, and healthcare professionals. This overview was part of the *Real-world Outcomes across the AD spectrum for better care: Multimodal data Access Platform (ROADMAP)* project assessing the feasibility of using real-world evidence for the development of AD disease progression models. Overall, the outcome domains most captured were cognitive ability, functional ability and independence, behavioural and neuropsychiatric symptoms, treatment, and comorbidities and mortality. Fewer data sources collected information on significant disease-related life events, medical investigations, use of health and social care, and patient quality of life. No single data source identified contained information on all outcomes across the full AD disease spectrum.

In **Chapter 6 and 7** we investigated healthcare use by persons with dementia using registry data from the Netherlands Institute for Health Services Research Primary Care Database (NIVEL-PCD) linked to administrative data sources at Statistics Netherlands. In **Chapter 6** we included 11,012 community-dwelling persons who received an incident dementia diagnosis and estimated the mean duration of care types (no care/home care/institutional care) for different ages based on simulations of transition rates, and examined the influence of demographical and clinical factors on these durations. From dementia diagnosis onwards in 85-year-old men, the mean duration without formal care was 0.7 years, of home care 1.7 years, and of institutional care 1.1 years. In 85-year-old women, the duration without formal care was 0.8 years, of home care 2.3 years, and of institutional care 2.3 years. Total care duration was 3.5 years in 85-year-old men and 5.4 years in 85-year-old women. In men, the duration of home care was longer compared with no formal care and institutional care. The duration of no formal care was longer in persons not living alone, without prescribed dementia medication, with a non-Western migration background, or with a higher income. The duration of home or institutional care was longer in women, persons without polypharmacy, in those living alone, or those with a Western background. These results can contribute to the organisation of healthcare resource planning and monitoring of the effects of healthcare policy and interventions. In **Chapter 7** we included 9,230 persons with dementia and 24,624 matched controls and compared median time to institutionalization and death and associated factors. Median time from diagnosis until institutionalization and until death for people with dementia was considerably shorter than for controls, whereas median time to death once institutionalized was longer for persons with dementia (2.5 years) than for controls (1.2 years). Older age and receiving home care were the strongest predictors of shorter time until institutionalization and death in people with dementia. These estimates can inform patients, families, and policymakers about probable trajectories.

Chapter 8 provided a general discussion of our findings and reflected on implications for data harmonization and sharing and associated ethical considerations, clinical practice, clinical trials, and directions for future research. Overall, our findings could be employed for trial selection. Our prevalence estimates where we accounted for methodological factors such as modality and cutoffs applied, can be employed to identify individuals early in the disease course, for stratification in trials, and for sample size calculations. Likewise, our results on factors of SCD associated with amyloid pathology and our results on predictors of cognitive decline can be used in future trial recruitment. Moreover, our estimates of the duration of care, time to death, and factors influencing these durations can be included as outcomes and endpoints in clinical trials to provide indications of dementia severity and progression.

NEDERLANDSE SAMENVATTING (Dutch summary)

De ziekte van Alzheimer heeft een lange ziekteduur en een progressief beloop. In de hoop om cognitieve achteruitgang zo vroeg mogelijk te stoppen of af te remmen richten interventiestudies zich steeds meer op de vroegste fase van de ziekte. Om de effectiviteit van deze interventies te evalueren zou men idealiter personen opvolgen vanaf de vroegste preklinische fase, waarin zij verhoogd amyloid in de hersenen hebben terwijl het cognitief functioneren nog intact is, tot aan de prodromale fase, waarin het cognitief functioneren vermindert, tot aan latere en steeds ernstigere fasen van dementie. Onderzoekers zouden personen dan jarenlang moeten volgen. Er is een duurzaam alternatief: gegevens die al eerder verzameld zijn hergebruiken en combineren. Het combineren van verschillende databronnen vergemakkelijkt de identificatie van potentieel geschikte personen voor behandeling in verschillende fasen van de ziekte van Alzheimer, vergroot de efficiëntie van toekomstige klinische trials, en draagt bij aan de generaliseerbaarheid van bevindingen. Het doel van dit proefschrift was om relevante uitkomsten en uitkomstmaten gerelateerd aan amyloid pathologie in vroege fasen, ook wel preklinisch en prodromaal genoemd, te onderzoeken, en om zorgtrajecten en zorgduur na een diagnose van dementie te onderzoeken. In dit proefschrift gebruikten we daarvoor verschillende databronnen en verschillende soorten data, variërend van biomarkerdata tot registerdata. Onderzoekers, klinici, en beleidsmakers kunnen de uitkomsten en uitkomstmaten in dit proefschrift gebruiken om behandelingen te monitoren en ziekteprogressie voor mogelijke patiënten te voorspellen. In **Deel I** van dit proefschrift richtten we ons voornamelijk op de preklinische en prodromale fasen van de ziekte van Alzheimer. In **Deel II** richtten we ons voornamelijk op het ziekte-traject en de duur van verschillende zorgtypen na een diagnose van dementie.

DEEL I

In **Deel I** gebruikten we gegevens van de *Amyloid Biomarker Study*. Dit is een grootschalige wereldwijde studie waarin we data van verschillende cohorten combineren met gegevens over amyloid biomarkers op positron emission tomography (PET) scans of in hersenvocht (CSF). Het doel van de *Amyloid Biomarker Study* is het vergroten van het begrip van de pathofysiologie van de ziekte van Alzheimer. In **Hoofdstuk 2** schatten we de prevalentie van amyloid abnormaliteit bij 19,097 personen met normale cognitie (NC), subjectieve cognitieve klachten (SCD), milde cognitieve beperkingen (MCI), en klinische Alzheimer dementie. Daarnaast onderzochten we hoe de definitie van het afkappunt voor normaal of abnormaal amyloid deze prevalenties beïnvloedt. Een hogere leeftijd, cognitieve beperkingen, het *APOE-ε4* gen, en een hogere opleiding waren geassocieerd met een hogere prevalentie van abnormaal amyloid. Geslacht en geografische locatie waren niet geassocieerd met abnormaal amyloid bij personen

zonder dementie. Bij personen met dementie was er geen verband tussen de ernst van de dementie en abnormaal amyloid. Toen we gebruik maakten van de afkappunten voor abnormaal amyloid die de onderzoekers van de verschillende cohorten aanleverden waren de prevalenties van abnormaal amyloid vergelijkbaar met onze schattingen in 2015 voor personen zonder dementie, en ook vergelijkbaar tussen PET en CSF. Maar, voor personen met Alzheimer dementie waren de schattingen hoger in PET dan in CSF. Toen we aangepaste, data-gedreven afkappunten gebruikten bleken de prevalenties bij personen zonder dementie gemiddeld 10% hoger in CSF dan in PET, terwijl schattingen bij personen met dementie vergelijkbaar waren voor PET en CSF. Deze bevindingen lijken erop te wijzen dat preklinische en prodromale Alzheimer vaker voorkomen dan voorheen gedacht. Dat heeft belangrijke consequenties voor inclusiestrategieën van klinische trials, maar ook voor het beleid in de gezondheidszorg.

In **Hoofdstuk 3** lag de focus op personen met SCD om te bekijken welke kenmerken van SCD samenhangen met abnormale amyloid. Bij 1,640 personen met SCD van 20 verschillende cohorten vonden we dat de prevalentie van abnormale amyloid op 70-jarige leeftijd sterk varieerde, van 10-76%. Het hebben van een oudere leeftijd, geïncludeerd zijn in een klinische setting, en drager zijn van het *APOE-ε4* gen waren univariaat geassocieerd met abnormale amyloid. Nadat we voor deze drie factoren hadden gecorrigeerd was een lagere opleiding ook geassocieerd met abnormaal amyloid. Daarnaast vonden we associaties die alleen in een onderzoekssetting van toepassing waren: bevestiging van de klachten door een informant, geheugenklachten, aandachts-/concentratieklachten, en afwezigheid van depressieve symptomen waren allen geassocieerd met abnormaal amyloid. Het gevoel hebben slechter te presteren dan leeftijdsgenoten was geassocieerd met een lagere kans op abnormaal amyloid op jongere leeftijd, maar juist een hogere kans op latere leeftijd. Deze SCD kenmerken kunnen relatief eenvoudig gebruikt worden voor het identificeren van personen die wellicht baat hebben bij behandelingen die zich richten op het remmen of stoppen van het ziekteproces. Echter, gezien de smalle effectgroottes is de toegevoegde waarde bovenop de al bekende factoren leeftijd en het *APOE-ε4* gen wellicht beperkt.

In **Hoofdstuk 4** richtten we ons op amyloid-gerelateerde cognitieve achteruitgang door gebruik van longitudinale data van 3,820 personen met NC of MCI. Bij personen met NC was er alleen sprake van cognitieve achteruitgang op de MMSE, en deze achteruitgang was even groot bij personen met abnormaal amyloid als in personen met normaal amyloid. Zowel personen met MCI met abnormale en met normale amyloid gingen achteruit op de MMSE, terwijl alleen personen met MCI en abnormale amyloid achteruitgang toonden op de onmiddellijke en uitgestelde geheugentaken. De prestaties op alle taken waren slechter bij personen met MCI met abnormale amyloid vergeleken met normale amyloid. Cognitieve achteruitgang was het meest aanwezig bij

personen met $\epsilon 4\epsilon 4$ allelen, gevolgd door $\epsilon 3\epsilon 4$, $\epsilon 3\epsilon 3$, $\epsilon 2\epsilon 4$, en $\epsilon 2\epsilon 3$. Amyloid-gerelateerde cognitieve achteruitgang was niet geassocieerd met gefosforyleerde tau pathologie.

DEEL II

In **Deel II** van dit proefschrift lag de focus op het beloop van dementie na een dementiediagnose. **Hoofdstuk 5** gaf een overzicht van hoe verschillende, Europese, zogenaamde *real-world* Alzheimer-databronnen uitkomsten verzamelden die als belangrijk werden gezien door personen met dementie, mantelzorgers, en zorgprofessionals. Dit overzicht was deel van het project *Real-world Outcomes across the AD spectrum for better care: Multimodal data Access Platform (ROADMAP)*, waarin de haalbaarheid van het gebruiken van *real-world* data voor het ontwikkelen van ziekteprogressiemodellen van de ziekte van Alzheimer werd onderzocht. Algemeen gezien waren de uitkomst domeinen cognitieve vermogens, functionele vermogens en onafhankelijkheid, gedrags- en neuropsychiatrische symptomen, behandeling, en comorbiditeiten en mortaliteit het meest verzameld over de verschillende studies. Minder databronnen verzamelden informatie over belangrijke ziekte-gerelateerde gebeurtenissen, medische onderzoeken, gebruik van sociale- en gezondheidszorg, en de kwaliteit van leven van de patiënt. Geen enkele databron die we konden identificeren omvatte informatie over alle relevante uitkomsten over het gehele Alzheimer traject.

In **Hoofdstuk 6 en 7** hebben we het zorggebruik in kaart gebracht van personen met dementie. Hierbij hebben we gebruikgemaakt van registerdata van het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (Nivel) die we gelinkt hebben aan administratieve databronnen van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). In **Hoofdstuk 6** hebben we 11,012 thuiswonende personen geïncludeerd die een dementiediagnose kregen, en van hen hebben we de gemiddelde duur van verschillende zorgfasen (geen zorg, thuiszorg, zorg met verblijf) na het krijgen van deze diagnose geschat. We hebben deze schattingen gemaakt voor verschillende leeftijden op basis van simulaties van transitieratio's, en we hebben bekeken wat de invloed was van demografische en klinische factoren op de duur van de verschillende zorgfasen. Bijvoorbeeld: vanaf een diagnose dementie bij 85-jarige mannen was de gemiddelde tijd zonder zorg 0.7 jaar, de duur van thuiszorg 1.7 jaar, en de duur van zorg met verblijf 1.1 jaar. Bij 85-jarige vrouwen was de gemiddelde duur zonder zorg 0.8 jaar, de duur van thuiszorg 2.3 jaar, en de duur van zorg met verblijf 2.3 jaar. De totale zorgduur was 3.5 jaar voor 85-jarige mannen en 5.4 jaar voor 85-jarige vrouwen. Voor mannen was de duur van thuiszorg langer dan de duur zonder zorg en de duur van zorg met verblijf. De duur zonder zorg was langer voor personen die niet alleen woonden, zonder voorgeschreven dementiemedicatie, met een niet-westerse migratieachtergrond, en met een hoger inkomen. De duur van thuiszorg of zorg met verblijf was langer bij



vrouwen, personen met polyfarmacie, personen die alleen woonden, en personen met een westerse achtergrond. Deze bevindingen kunnen bijdragen aan de organisatie van zorgbeleid en planning, en aan het monitoren van de mogelijke effecten van beleid en interventies op zorggebruik. In **Hoofdstuk 7** hebben we 9,230 personen met dementie en 24,624 gekoppelde controlepersonen geïnccludeerd. We hebben de tijd tot opname in een zorginstelling en tijd tot overlijden geschat voor beide groepen, en gekeken welke factoren hiermee geassocieerd waren. De tijd van diagnose tot opname in een zorginstelling en tot overlijden was korter voor personen met dementie dan voor controles, terwijl de tijd tot overlijden vanaf opname in een zorginstelling langer was voor personen met dementie (2.5 jaar) dan voor controles (1.2 jaar). Het hebben van een oudere leeftijd en het ontvangen van thuiszorg waren de sterkste voorspellers van kortere tijd tot opname in een zorginstelling en overlijden bij personen met dementie. Deze bevindingen kunnen patiënten, families, en beleidsmakers informeren over mogelijke zorgtrajecten.

Hoofdstuk 8 gaf een algemene discussie van onze bevindingen met daarbij reflecties en ethische overwegingen bij dataharmonisatie en datadelen. Daarnaast reflecteerden we op implicaties van onze bevindingen voor de klinische praktijk en voor klinische trials, en gaven we aanbevelingen voor toekomstige studies. Algemeen genomen kunnen al onze bevindingen gebruikt worden voor selectieprocedures voor klinische trials. Onze prevalentieschattingen, waarbij we rekening hielden met methodologische factoren zoals biomarkermodaliteit en toegepaste afkappunten, kunnen gebruikt worden om personen zo vroeg mogelijk in het ziekte-traject te identificeren, voor stratificatie in klinische trials, en voor berekeningen van steekproefgrootte. Onze bevindingen met betrekking tot kenmerken van SCD die geassocieerd zijn met amyloid pathologie en onze bevindingen met betrekking tot voorspellers van cognitieve achteruitgang kunnen gebruikt worden in de werving voor toekomstige trials. Daarnaast kunnen onze schattingen over zorgduur, tijd tot overlijden, en factoren van invloed op zorgduur gebruikt worden als uitkomstmaat in klinische trials om indicaties te geven van de ernst van dementie en ziekteprogressie.