



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Healthy elderly in clinical trials: how to define preclinical Alzheimer's Disease for clinical trial participation

Prins, S.

Citation

Prins, S. (2023, April 5). *Healthy elderly in clinical trials: how to define preclinical Alzheimer's Disease for clinical trial participation*.

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3590274>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3590274>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Meer dan 100 jaar nadat Alois Alzheimer amyloïde plaques ontdekte rondom hersencellen en neurofibrillaire knopen in de cellen van een overleden patiënt beschreef, zijn we er nog steeds niet in geslaagd het mysterie van de ziekte van Alzheimer (AD) op te lossen.

Zoals beschreven in **Hoofdstuk 1**, vormt de groeiende steeds ouder wordende bevolking wereldwijd een grote belasting voor de gezondheidszorg. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) schat dat 1 op de 6 mensen ter wereld in 2030 ouder zijn dan 60 jaar. Naarmate meer mensen toegang hebben tot (betere) gezondheidszorg, worden mensen ouder. Met het ouder worden neemt ook de kans op het ontwikkelen van een vorm van dementie toe. In 2020 bedroeg de prevalentie van dementie wereldwijd ongeveer 50 miljoen mensen. De meest voorkomende vorm van dementie is de ziekte van Alzheimer, die verantwoordelijk is voor ongeveer 70% van de gevallen van dementie. Biomarker onderzoek heeft de afgelopen decennia veel nieuwe inzichten in AD opgeleverd. Biomarker bewijs van AD-pathologie is meetbaar vanaf 20 jaar voordat klinische symptomen verschijnen. Naast het meten van amyloïde bèta en tau in hersenen van overleden patiënten, kunnen deze eiwitten nu ook worden gemeten in de cerebrospinale vloeistof (CSF), met behulp van positronemissietomografie (PET) en zelfs in bloed.

Nieuwe biomarkers geassocieerd met AD zijn geïdentificeerd die verband houden met ontstekingsprocessen in de hersenen, astroglia activatie en neuronale schade. Het grote aantal patiënten met de ziekte van Alzheimer benadrukt de noodzaak voor ontwikkeling van een behandeling die de ziekte kan remmen of stoppen (een *ziekte modificerende* behandeling). Klinisch onderzoek is verbeterd door gebruik te maken van gerandomiseerde (placebo) gecontroleerde onderzoeken. Op dit moment (2022) zijn 119 ziekte modificerende middelen in ontwikkeling voor de behandeling van AD. Momenteel is alleen symptomatische behandeling beschikbaar voor AD patiënten. In juni 2021 werd de eerste ziekte modificerende behandeling voor AD goedgekeurd door de FDA in de Verenigde Staten van Amerika. Aducanumab belooft amyloïde plaques uit de hersenen te verwijderen die zich hebben opgehoopt als gevolg van de progressie van de ziekte van Alzheimer. De resultaten van de voorgaande klinische onderzoeken waren niet overtuigend en daarom keurde de EMA het medicijn niet goed in de Europese Unie. Het label van aducanumab is sinds goedkeuring door de FDA aangepast. Aanvankelijk keurde de FDA aducanumab goed voor alle patiënten met AD, maar ze pasten de goedkeuring aan door het label te beperken tot patiënten met cognitieve stoornissen van geringe ernst (Mild Cognitive Impairment, MCI) of mild AD, bij wie het medicijn ook werd getest in de fase 3 klinische onderzoeken. Dit benadrukt dat de selectie van de juiste onderzoekspopulatie van groot belang

is in AD onderzoek. Wanneer een gezond persoon zonder cognitieve klachten een verlaagd gehalte van het eiwit A β ₄₂ in de CSF heeft, zoals ook wordt waargenomen bij patiënten met AD, wordt deze persoon volgens de NIA-AA-normen uit 2011 beschouwd preklinische AD te hebben. Het uitvoeren van klinische onderzoeken in de vroege fase van AD of zelfs gedurende de preklinische fase van AD kan verdere ziekteprogressie voorkomen omdat er minder ziektepathologie in de hersenen aanwezig is. De verschuiving in de selectie van proefpersonen is merkbaar in de huidige klinische onderzoeken met 14 studies waarin ziekte modifierende middelen worden getest op proefpersonen met preklinische AD (2022).

Cognitief functioneren is een belangrijk onderdeel van de klinische manifestatie van AD. **Hoofdstuk II** beschrijft leeftijd gerelateerde achteruitgang in cognitieve prestaties gemeten m.b.v. de NeuroCart. De NeuroCart is een neuropsychologische en neurofysiologische testbatterij die wordt gebruikt om farmacodynamische effecten van geneesmiddelen te kwantificeren in de context van (vroege fase) geneesmiddelontwikkeling. In de loop der jaren is de NeuroCart gebruikt in honderden onderzoeken bij gezonde proefpersonen en in verschillende patiëntpopulaties. De retrospectieve studie beschreven in **Hoofdstuk II** omvatte 93 studies, uitgevoerd bij het CHDR tussen 2005 en 2020 waarbij NeuroCart metingen zijn verricht, wat resulteerde in 2729 proefpersonen met data van ten minste één van de vijf NeuroCart metingen. De vijf NeuroCart tests die in het onderzoek zijn opgenomen waren: vloeiende en saccadische oogbewegingen, body sway, adaptive tracking, VVLT en N-Back. De resultaten tonen aan dat de NeuroCart leeftijd gerelateerde achteruitgang kan detecteren bij gezonde proefpersonen, wat niet werden beïnvloed door geslacht. De NeuroCart was in staat om significante verschillen in prestatie te detecteren tussen gezonde vrijwilligers en patiënten met AD, de ziekte van Parkinson, de ziekte van Huntington en vasculaire dementie op de gemiddelde leeftijd van de ziektegroep. Omdat de duur van de ziekte niet bekend was, kon deze cross-sectionele studie geen leeftijd-gerelateerde achteruitgang aantonen over het beloop van de ziekte. Daarom kon de snelheid van verslechtering van cognitieve functies als gevolg van neurodegeneratieve ziekte zoals gemeten met NeuroCart niet betrouwbaar worden gekwantificeerd. De gezonde ouderen die deelnamen aan deze studie, presteerde elk jaar slechter op alle NeuroCart-metingen. Bij de neurodegeneratieve ziekten nemen de cognitieve prestaties significant sneller af.

In **Hoofdstuk III** wordt een overzicht van biomarkers in humane AD in vergelijking met biomarkers in dierstudies beschreven. Er bestaat een groot aantal hypothesen met betrekking tot AD. Momenteel ontbreekt het ons aan voldoende informatie en begrip van processen in het vroege stadium van de ziekte. Dit draagt ertoe bij dat we in de vroegste fase van AD nog geen diagnose kunnen stel-

len of behandeling kunnen instellen. Dit benadrukt de noodzaak om adequate, bij voorkeur op lichaamsvloeistof gebaseerde, biomarkers voor AD te vinden. Momenteel zijn de biomarkers die het meest worden bepaald in studies bij mensen $A\beta$, P-TAU, T-TAU, neurogranin, SNAP-25, GFAP, YKL-40 en NFL. Daarnaast is er veel dieronderzoek waarbij de nadruk vooral op $A\beta$ ligt. Dierstudies kunnen slim worden ontworpen om mechanistische informatie te verschaffen over de onderlinge relaties tussen de verschillende AD processen op een longitudinale manier inclusief comorbiditeiten die veel voorkomen in mensen, volgens de Mastermind Research-benadering. De Mastermind Research aanpak is bedoeld voor strategisch en systematisch CNS-geneesmiddelenonderzoek door met behulp van geavanceerde preklinische experimentele en wiskundige modellering gegevens uit dieronderzoek te modelleren om de distributie van CNS-geneesmiddelen bij mensen te voorspellen zonder dat er dierproeven nodig zijn.

Hoofdstuk iv combineerde op plasma gebaseerde biomarkers voor AD met cognitieve biomarkers gemeten met de NeuroCart om de CSF amyloïd bèta status van gezonde ouderen te voorspellen. De studie had tot doel een algoritme te ontwikkelen op basis van minder invasieve (plasma)biomarkers voor AD-pathologie en deze te gebruiken voor de preselectie van proefpersonen met verlaagde, abnormale $A\beta$ -spiegels in het CSF (' $A\beta$ -positieve proefpersonen') in overeenstemming met de aanwezigheid van AD-pathologie. Het algoritme dat uit de studie voortkwam, omvat geslacht, 7 cognitieve testen gemeten met de NeuroCart (MMT, VVLT, vingertikken, N-Back, SART, FACE en EEG) en één plasma biomarker (YKL-40) en was succesvol in het voorspellen van CSF $A\beta+$ bij gezonde ouderen met een sensitiviteit van 70,82% en specificiteit van 89,25%. Bij gebruik van dit algoritme zouden 70% minder lumbaalpuncties verricht hoeven worden om gezonde oudere proefpersonen te detecteren met een verlaagd $A\beta$ CSF zoals gezien wordt bij AD. De belasting van de proefpersoon en de kosten van onderzoek zullen hierdoor significant afnemen. Dit kan ook de bereidheid vergroten van proefpersonen om deel te nemen aan geneesmiddelenonderzoek.

Verberk et al., toonde aan dat de plasma $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio potentie heeft om de pathologische veranderingen van de ziekte van Alzheimer te identificeren bij personen met subjectieve geheugenklachten. Het includeren van leeftijd en ApoE ϵ 4 dragerschap verbeterde in hun multivariate model de waarschijnlijkheid van identificatie. Op basis van deze resultaten postuleerden Verberk et al., dat de plasma- $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio een potentiële *prescreener* zou kunnen zijn om de vroegste pathologische veranderingen van AD te identificeren bij personen met subjectieve geheugenklachten. Het gebruik van op plasma gebaseerde biomarkers bij het identificeren en karakteriseren van preklinische AD is een doorbraak in klinisch onderzoek, aangezien het nemen van een bloedmonster minder ingrijpend is dan

het nemen van een CSF-punctie, wat de belasting voor gezonde proefpersonen en patiënten vermindert. De resultaten zijn echter nog voorlopig en moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De resultaten konden niet worden gereproduceerd in een (iets) andere onderzoeksgroep zoals besproken in **Hoofdstuk v** van dit proefschrift. Wij wilden de bevindingen van Verberk et al., uitbreiden, gebruikmakend van dezelfde statistische methoden, maar in een andere populatie, namelijk gezonde ouderen zonder geheugenklachten (n=189). De sensitiviteit en specificiteit van de plasma A β ₄₂/A β ₄₀ ratio in onze studie waren respectievelijk 30,8% en 71%, vergeleken met 76% en 75% in Verberk et al. De resultaten van onze logistische regressie en Receiver Operating Characteristics-analyses (ROC) toonden aan dat de plasma A β ₄₂/A β ₄₀ ratio geen significante invloed had op de ROC-curve die onderscheid maakten tussen CSF amyloïd abnormale en amyloïd normale individuen, in een multivariaat model inclusief leeftijd en ApoE ϵ ₄ status. Het niet kruis valideren van een model kan leiden tot overfitting van de data. Ook werden verschillende populaties gebruikt om de resultaten te vergelijken. Beweren dat plasma-amyloïde een prescreener is voor de vroegste tekenen van AD-pathologie, is naar onze mening een voorbarige uitspraak.

Wat Alois Alzheimer in 1906 niet wist, maar wat we sindsdien hebben geleerd, is dat AD niet alleen wordt veroorzaakt door amyloïd plaques en neurofibrillaire knopen. Zoals besproken in **Hoofdstuk vi** speelt ontsteking ook een grote rol. Deze verkennende studie onderzocht plasma-biomarkers gerelateerd aan neuro-inflammatie geassocieerd met AD in een cohort van proefpersonen met preklinische AD, en vergeleek deze met gezonde ouderen, gedefinieerd door CSF A β ₁₋₄₂. Vier inflammatoire plasma-biomarkers werden onderzocht. YKL-40 (ook bekend als chitinase-3-like protein-1 [CHI3LI]) is een glycoproteïne, dat voornamelijk tot expressie komt in astrocyten. Patiënten met AD hebben significant hogere YKL-40 spiegels in de liquor in vergelijking met gezonde controles, maar het is geen specifieke biomarker voor AD, omdat het alleen ontsteking weerspiegelt. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is een marker voor astrogliose en is postmortaal verhoogd in de hersenen en in het liquor van patiënten met AD. Van twee chemokinen (monocyt chemoattractant proteïne-1 [MCP-1] en eotaxine-1) is bekend dat deze gecorreleerd zijn met meer geheugenstoornis in MCI en AD. Van de vier inflammatoire plasma biomarkers die in het onderzoek werden onderzocht, was alleen GFAP significant hoger bij proefpersonen met preklinische AD in vergelijking met gezonde ouderen. Bij het post-hoc definiëren van preklinische AD op basis van de PTAU181/A β ₁₋₄₂-ratio, waren GFAP en YKL-40 significant verschillend tussen groepen. Dit zou erop kunnen wijzen dat GFAP en YKL-40 gevoeligere markers zijn van het beginnende ontstekingsproces dat optreedt als reactie op de misvouwing en aggregatie van bèta-amyloïd, gemeten als verlaagde A β ₁₋₄₂ in het CSF.

De neurofibrillaire tangles die door Alois Alzheimer zijn ontdekt, zijn de afgelopen decennia grondig bestudeerd. **Hoofdstuk VII** beschrijft specifieke isotopen van tau, namelijk gefosforyleerde typen, en vergelijkt deze in CSF met plasma. De studie onderzocht P-TAU op threonine 181, 217 en 231 in CSF en P-TAU181 en P-TAU231 in plasma bij proefpersonen met preklinische AD en gezonde ouderen gedefinieerd door CSF $A\beta_{1-42}$, om te onderzoeken of fosfor-tau CSF en plasma-biomarkers een goed alternatief zijn voor het onderscheiden van gezonde ouderen van preklinische AD-patiënten. CSF PTAU217 was significant hoger bij proefpersonen met preklinische AD in vergelijking met gezonde ouderen. CSF PTAU181 en CSF PTAU231 waren verhoogd op hogere leeftijd, maar er was geen verschil tussen de twee onderzochte groepen. Alle PTAU-isovormen in CSF en plasma vertonen onderling hoge correlaties. Aangezien PTAU in de preklinische fase van AD lijkt te ontstaan als een reactie op $A\beta$ -misvouwing in de hersenen, zou dit het vroegst mogelijke interventievenster voor behandeling kunnen zijn voordat neurofibrillaire tangles ontstaan. Het meten van PTAU in plasma kan worden gebruikt in geneesmiddelenonderzoek waarbij specifieke anti-tau ziekte modificerende behandeling (DMT) wordt onderzocht. Verwijdering of verlaging van PTAU in een vroege fase kan ertoe leiden dat minder patiënten met preklinische AD daadwerkelijk AD ontwikkelen. Aangezien deze studie het onderscheidend vermogen van PTAU in preklinische AD niet bevestigt, is meer (longitudinaal) onderzoek nodig om meer inzicht te krijgen in het verschil tussen PTAU-biomarkers in de preklinische AD fase in vergelijking met gezonde proefpersonen.

TOEKOMST PERSPECTIEF VOOR HET GEBRUIK VAN BIOMARKERS IN GEZONDE DEELNEMERS IN DE PREKLINISCHE FASE VAN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

In dit proefschrift ligt de focus op preklinische AD. De definitie van de preklinische fase van AD was het afgelopen decennium een belangrijk onderwerp van discussie. De meest recente aanbeveling (2016) voor de classificatie van preklinische AD is het hebben zowel $A\beta$ - als tau-pathologie gemeten door PET en/of CSF. Deze standaard wordt echter slechts in enkele onderzoeksinstellingen toegepast en maakt geen deel uit van de standaard klinische zorg. In dit proefschrift is de norm uit 2011 gebruikt waarbij $A\beta$ pathologie in CSF zonder cognitieve klachten voldoende is voor de classificatie van preklinisch AD.

De ontwikkeling van op bloed gebaseerde biomarkers voor de detectie van (vroegtijdige) AD is zeer veelbelovend en zou het uitdagende veld van AD onderzoek kunnen verbeteren omdat het een minder invasieve procedure is. Er zijn nieuwe sensitieve testen in bloed ontwikkeld met veelbelovende resultaten, er is consistentie tussen verschillende cohorten en de resultaten zijn vergelijkbaar met CSF

en PET, maar helaas zijn we er nog niet: er is meer (lange termijn) onderzoek nodig om de validiteit van deze op bloed biomarkers te onderzoeken voordat deze als standaard kunnen worden geïmplementeerd.

Zoals beschreven in dit proefschrift kan het combineren van cognitieve testen met bloedonderzoek helpen het CSF A β profiel te voorspellen van gezonde ouderen. Proefpersonen vragen om cognitieve onderzoeken en een bloedafname te ondergaan, kan de bereidheid om deel te nemen aan klinische onderzoeken vergroten en de klinische kosten verlagen (door minder PET- en/of CSF-metingen).

Op basis van het onderzoek dat in dit proefschrift is uitgevoerd en recente literatuur, zou een combinatie van CSF, bloed en cognitieve biomarkers de beste combinatie zijn voor de selectie van proefpersonen met preklinisch AD voor studieafname. Op basis van de resultaten van cognitieve testen en biomarkers, zou een selectie van deze proefpersonen worden gevraagd een lumbaalpunctie of een PET-scan te ondergaan om de preklinische AD-status te bevestigen op basis van A β ₁₋₄₂ en PTAU. Het verbeteren van de selectiecriteria voor klinische onderzoeken in preklinische AD zal naar verwachting leiden tot een minder heterogene patiëntenpopulatie, lagere uitkomstvariabiliteit en een grotere effectgrootte van de interventie en daardoor is er een analyse mogelijk om het juiste aantal subjects te berekenen met een grotere kans op een positieve uitkomst.

Het werven van patiënten met de ziekte van Alzheimer in klinische onderzoeken kan om verschillende redenen een uitdaging zijn, bijvoorbeeld studiebelasting, cognitieve belasting, ziekteprogressie en het naleven van onderzoeksregels. Door ons meer te richten op deelname van proefpersonen met preklinische AD zal tijd en geld worden bespaard, aangezien onderzoeken in een sneller tempo zullen worden voltooid vanwege een hogere therapietrouw en lagere belasting voor gezonde proefpersonen in vergelijking met patiënten met cognitieve beperkingen. Aan de andere kant kunnen studies langer duren voordat verandering op biomarker niveau kan worden waargenomen. Om het optimale therapeutische venster voor DMT's bij AD te vinden, moeten proefpersonen met preklinische AD worden geïnccludeerd om het vroegste stadium voor modificatie te vinden. Momenteel lopen er longitudinale studies gericht op het in kaart brengen van biomarkers voor AD en deze zullen inzicht geven over onderzoek in mensen met preklinische AD.

OVERWEGINGEN VOOR TOEKOMSTIG KLINISCH ONDERZOEK NAAR DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER MET ZIEKTE MODIFICERENDE MIDDELEN

Zoals Hariton en Locascio (2018) vermeldden, is de gouden standaard voor klinisch onderzoek het gebruiken van gerandomiseerde gecontroleerde studies (Randomized Controlled Trials, RCT). Een probleem met RCT's kan zijn dat proefpersonen

niet de patiënten vertegenwoordigen voor wie de resultaten van de studie in de toekomst zullen worden gebruikt. Het maximaliseren van de behandelrespons door het selecteren van een meer beperkte homogene onderzoekspopulatie helpt bij het aantonen van het behandel-effect, maar wordt minder representatief voor de patiëntenpopulatie. Het includeren van biomarker gegevens en het includeren van proefpersonen in de preklinische fase van een ziekte zou dit generalisatieprobleem moeten minimaliseren. RCT's zijn meestal duurder naarmate er meer voorwaarden aan een onderzoek worden toegevoegd, wat resulteert in meer data. Deze hoge kosten moeten echter worden vergeleken met het uitvoeren van onderzoeken op een minder geoptimaliseerde manier, wat resulteert in het uitvoeren van meer studies met betwistbare resultaten die uiteindelijk meer zullen kosten. Reproduceerbaarheid van een onderzoek is belangrijk. Dienovereenkomstig moeten RCT's bij proefpersonen met preklinische AD en fase 3-onderzoeken bij patiënten met AD dezelfde richtlijnen volgen. Patiënten met AD moeten goed worden gekarakteriseerd op biomarker niveau om patiënten te includeren met een vergelijkbare pathologie als waarop de DMT zich richt.

ETHISCHE OVERWEGINGEN IN ONDERZOEK NAAR PREKLINISCHE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

Bij onderzoek met gezonde (oudere) proefpersonen moet rekening worden gehouden met ethische overwegingen. Sinds 2018 is de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) van kracht die alle persoonlijke gegevens van EU-burgers beschermt. Door het invoeren van de AVG zijn deelnemers aan klinische onderzoeken zich meer bewust van de (persoonlijke) gegevens die worden verzameld tijdens deelname aan het onderzoek en kunnen verzoeken om gedetailleerde informatie vaker voorkomen.

In Nederland is een vergunning nodig voor het uitvoeren van onderzoek waarbij de bevolking wordt gescreend op ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie beschikbaar is (Wet op bevolkingsonderzoek [WBO]). Huidige zogenaamde secundaire preventieonderzoeken die grote groepen gezonde ouderen screenen op de aanwezigheid van AD-gerelateerde biomarkers en genetische informatie om proefpersonen voor onderzoek te selecteren, zijn goedgekeurd door ethische commissies, ook in Nederland. Deze onderzoeken zijn niet per definitie bevolkingsonderzoeken, aangezien niet alle mensen boven een bepaalde leeftijd worden uitgenodigd, maar er wordt wel naar gestreefd een groot aantal gezonde ouderen deel te laten nemen. EPAD registreerde bijvoorbeeld meer dan een half miljoen mensen in heel Europa.

Er is (in Nederland) nog geen ziekte modifierende behandeling voor AD beschikbaar en de aanwezigheid van biomarkers die overeenkomen met AD is niet

100% voorspellend voor het ontwikkelen van AD later in het leven. Ook kunnen biomarkers die consistent zijn met AD aanwezig zijn tot 20 jaar voor het daadwerkelijke begin van de ziekte, dus het actief diagnosticeren van een preklinische fase kan leiden tot een lange periode van onnodige zorgen. Het gedurende langere tijd blootstellen van preklinische proefpersonen aan behandeling moet veilig zijn en de voordelen van het onderzoek moeten de last rechtvaardigen.

Onderzoek toont aan dat er mogelijk voordelen zijn aan een vroege diagnose zowel positief (gezonde gedragsverandering in dagelijks leven) als negatief (slechter presenteren op cognitieve taken). Input van de patiënten gemeenschap en een beter begrip van het concept van biomarkers door de algemene bevolking zou onderzoekers kunnen helpen te begrijpen welke mate van risico acceptabel wordt bevonden in klinische onderzoeken. Omdat veel AD biomarkers niet specifiek zijn voor AD, is extra voorzichtigheid geboden voor de mogelijkheid van een verkeerde diagnose voor proefpersonen. De diagnostische nauwkeurigheid van CSF-biomarkers voor AD in het MCI-stadium is hoog, met sensitiviteit en specificiteit tot 85%-90%. Dit zijn hoge nauwkeurigheidscijfers, maar leiden nog steeds tot veel verkeerd geïdiagnosticeerde proefpersonen.

Proefpersonen met AD kunnen het recht op het bezit van een rijbewijs verliezen en, in de VS, het recht om een wapen te bezitten (wat misschien niet eens zo erg is). Wat betreft juridische regelingen: vroege diagnoses dwingen proefpersonen om na te denken over hun toekomst en bijvoorbeeld hun testament op te stellen voordat ze de wilsonbekwame fase bereiken. Als kennis over de status van biomarkers gemeengoed wordt, kan dit ook van invloed zijn op het zorgstelsel en in het bijzonder op de zorgverzekeringen.

Het delen van resultaten van biomarker- en genetisch onderzoek is een complexe taak en mag alleen worden uitgevoerd door getrainde specialisten. Een onderzoeksdeelnemer moet zelf de beslissing kunnen nemen om op de hoogte gesteld te worden van biomarker of genetische informatie. Toekomstig onderzoek moet rekening houden met ethische overwegingen, vooral met longitudinale studies die gezonde mensen karakteriseren. Zodra DMT's beschikbaar zijn voor de preklinische fase, zullen de ethische overwegingen drastisch veranderen en moeten deze opnieuw worden geëvalueerd. Op dit moment heeft klinisch onderzoek bij proefpersonen met preklinische AD, inclusief biomarkers, een solide wetenschappelijke basis en is cruciaal om uiteindelijk een remedie voor AD te vinden.