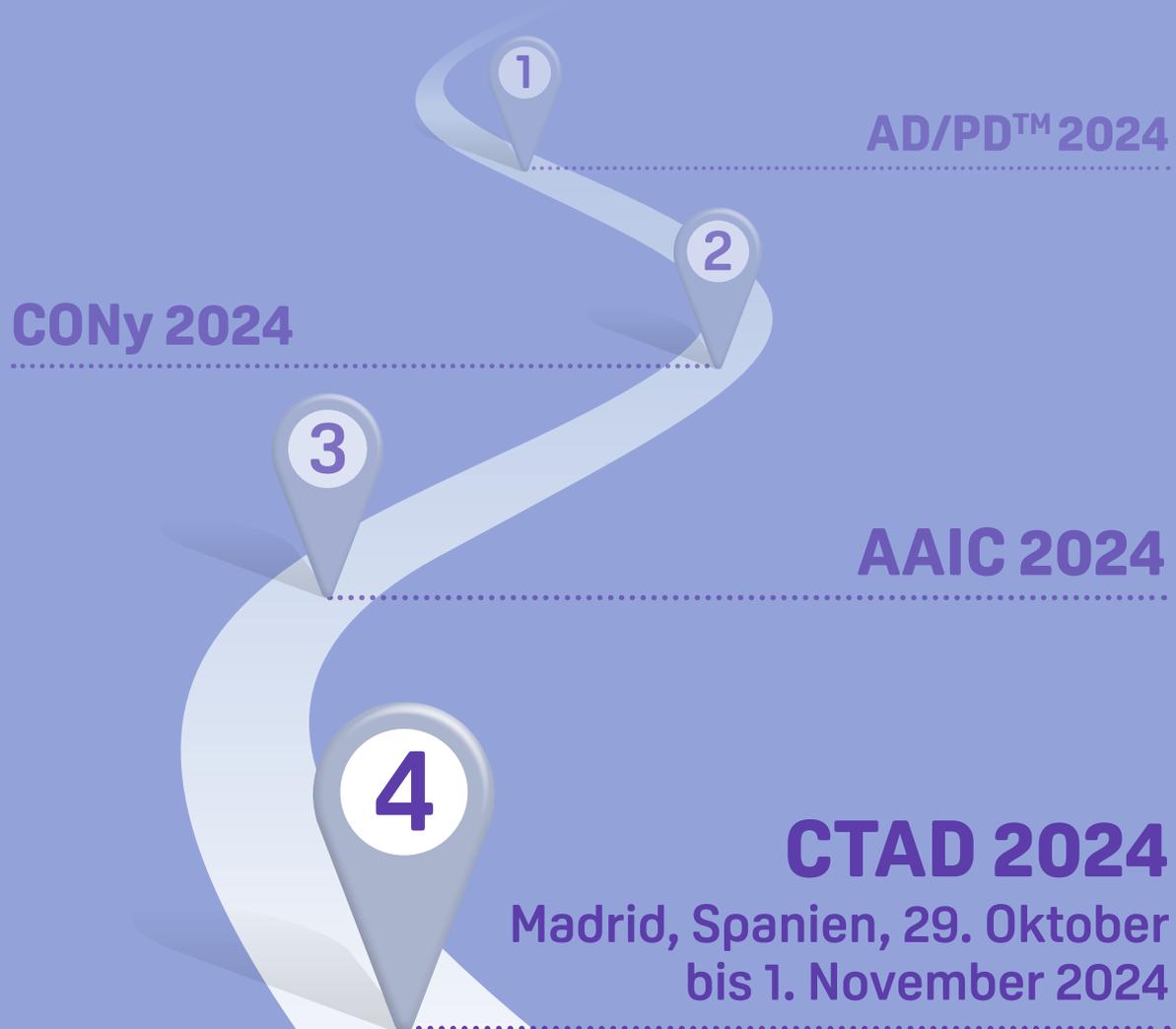




Übersicht 3

Zusammenfassung der CTAD

Hier fassen wir die wichtigsten, bei der CTAD 2024 vorgestellten Daten zu neuartigen Biomarkern und Anti-Amyloid-Therapien zusammen.





Screening für klinische Studien

Die wichtigsten Punkte:

- Das p-tau217-Verhältnis ist ein angemessener Biomarker, um die Screening-Failure-Raten bei der Amyloid- β -Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in allen ethnischen Gruppen zu reduzieren.
- Geringere Plasma-Eignungsraten lassen eine unterschiedliche Prävalenz von Amyloid-Anomalie bei unterrepräsentierten ethnischen Gruppen vermuten, was zu deren Unterrepräsentation in Studien zu Anti-Amyloid-Therapien beiträgt.
- Tau-PET ist ein guter Studienendpunkt und korreliert eng mit der Kognition.



AHEAD 3-45 Studie

Die AHEAD 3-45 Studie: Design und Ergebnisse eines neuartigen Screening-Verfahrens für eine Studie zu präklinischem AD (Abstract: LBS1)

Die AHEAD 3-45 Studie umfasst zwei Schwesterstudien:

- A3 ist eine 4-jährige Phase-II-Studie zu intravenösem Lecanemab (5 mg/kg Titration, gefolgt von 10 mg/kg monatlich über 208 Wochen) vs. Placebo bei kognitiv nicht beeinträchtigten Personen mit intermediärer Amyloid- β -PET (20–40 Zentiloide [CL]). Ziel ist die Prävention kognitiven Abbaus (Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite 5 [PACC-5]) über einen Zeitraum von 4 Jahren.
- A45 ist eine 4-jährige Phase-III-Studie zu intravenösem Lecanemab (5 mg/kg alle 2 Wochen über 6 Wochen, gefolgt von 10 mg/kg alle 2 Wochen über 86 Wochen und anschließend monatlich über 120 Wochen) vs. Placebo bei kognitiv nicht beeinträchtigten Personen, die Amyloid- β -PET-positiv sind (≥ 40 CL). Ziel ist die Verlangsamung der Amyloid- β -Akkumulation (Amyloid-PET und Tau-PET).

Die Screening-Phase wurde kürzlich abgeschlossen.

Screening mit Plasmabiomarkern, Amyloid- und Tau-PET-Bildgebung in der AHEAD 3-45 Studie (Präsentation 2)

Präsentiert von: Reisa Sperling (USA)

- Screening-Verfahren für A3 und A45:



*Plasmatests zunächst mit Verhältnis Amyloid- β 42/40 plus Alter und Apolipoprotein (APO)E ϵ 4-Genotyp; im Frühjahr 2023 wurde das Verhältnis phosphoryliertes (p) zu nicht-phosphoryliertem p-tau217 hinzugefügt.

Ergebnisse

- Die Einbeziehung von Plasmatestung unter Verwendung des Verhältnisses Amyloid- β 42/40 reduzierte die Failure-Rate in der Amyloid-PET für die Vorhersage von mehr als 11 CL von ca. 75 % auf ca. 55 %.
- Die Hinzunahme des p-tau217-Verhältnisses reduzierte die Failure-Rate in der Amyloid-PET für die Vorhersage von mehr als 18 CL weiter auf 40 % bis 45 %.
- Das Verhältnis Plasma-p-tau217 erreichte eine Area under Receiver Operating Characteristic Curve von 0,95 für die Eignung aufgrund von Amyloid-PET über 20 CL.
- Plasmatests mit dem vollständigen Plasmatestmodell reduzierten die Failure-Rate in der Amyloid-PET für die Vorhersage von mehr als 40 CL auf 25 %.
- Tau-PET im medialen Temporallappen und neokortikal war bei Teilnehmern in der A45-Studie höher als in der A3-Studie.
- Tau-PET wies die stärkste Korrelation mit der Kognition im PACC-5 auf.

„Der frühe Anstieg im p-tau217-Verhältnis könnte sich als hilfreich erweisen im Hinblick auf interventionelle Studien in noch früheren Stadien, die versuchen, zukünftige Amyloid-Positivität zu verhindern“, sagte Sperling. „Die Ergebnisse stützen Tau-PET als einen entscheidenden Endpunkt und dienen als potenzielles Verbindungs-Outcome zwischen Bildgebung, Biomarkern und Kognition in A3 und A45.“

Ethnische Unterschiede in Plasma-p-tau217-Biomarker-Eignungsraten in einer präklinischen AD-Studie (Präsentation 3)

Präsentiert von: Doris Molina Henry

- Verständnis der Fähigkeit des Plasmabiomarker-Algorithmus in dem Zeitfenster, als das p-tau217-Verhältnis hinzugefügt wurde, um Amyloid-PET-Eignung mit mehr als 18 CL in verschiedenen unterrepräsentierten ethnischen Gruppen zu eruieren.

Ergebnisse

- Geringere Plasma-Eignungsraten in allen unterrepräsentierten ethnischen Gruppen im Vergleich zu nicht-lateinamerikanischen weißen Erwachsenen.
- PET-Eignungsraten unter Plasma-geeigneten Teilnehmern waren in allen verschiedenen ethnischen Gruppen vergleichbar, ohne signifikante Unterschiede.

Ethnische Gruppe	Anzahl	Plasma-Eignungsraten	% der Plasma-geeigneten Patienten, die ebenfalls PET-geeignet waren
Nicht-lateinamerikanische weiße Menschen	4832	27 %	71 %
Lateinamerikanische weiße Menschen	877	19 %	63 %
Lateinamerikanische schwarze Menschen	62	11 %	75 %
Nicht-lateinamerikanische asiatische Menschen	155	15 %	50 %
Nicht-lateinamerikanische schwarze Menschen	511	19 %	68 %

„Geringere Plasma-Eignungsraten lassen eine unterschiedliche Prävalenz von Amyloid-Anomalie bei diesen Gruppen vermuten [...]. Das lässt darauf schließen, dass bei Personen aus unterrepräsentierten ethnischen Gruppen geringere Amyloid-Spiegel vorliegen, was wiederum zu deren Unterrepräsentation in Studien zu Anti-Amyloid-Therapien beiträgt“, so Henry.

„PET-Eignung war in allen Gruppen gleich, was die Annahme stützt, dass dieselben Plasma-Prognosealgorithmen angemessen in allen ethnischen Gruppen angewendet wurden“, fügte sie hinzu.

„Dies lässt [...] darauf schließen, dass andere Faktoren das höhere Demenzrisiko bei Personen aus unterrepräsentierten ethnischen Gruppen, die eine geringere Amyloid-Prävalenz aufweisen, erklären könnten.“



Biomarker und AD-Diagnose

Die wichtigsten Punkte:

- β -Synuclein könnte sich als ein neuer blutbasierter Biomarker bei Alzheimer (AD) erweisen.
- Die Zeit innerhalb einer 0,5-Einheit der Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes könnte helfen, das Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen.
- Ein Blutbiomarkertest mit Multianalyten könnte die diagnostische Entscheidungsfindung unterstützen.
- Ethnische Disparitäten im Hinblick auf Positivität in der Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und das klinische Stadium bei Diagnose müssen ausgeräumt werden, um den Therapiezugang zu verbessern.
- Strategien zur Ermöglichung der Interpretation der p -tau217-Performance im Kontext von Komorbiditäten wie chronischer Nierenkrankheit müssen entwickelt werden.
- Unterschiedliche Rollen von blutbasierten Biomarkern könnten den Weg ebnen für einen schrittweisen diagnostischen Ansatz zu AD.
- Wenn Liquor- und PET-Werte sich im Hinblick auf Amyloid- β -Positivität unterscheiden, sind weitere Tests empfohlen, bevor eine Anti-Amyloid-Therapie empfohlen wird.



Blut- β -Synuclein

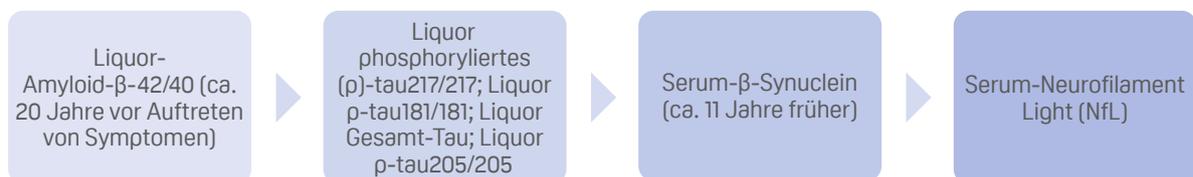
Früher Anstieg des synaptischen Blutbiomarkers β -Synuclein bei asymptotischen Personen mit autosomal-dominantem Alzheimer (Abstract-ID OC14)

Präsentiert von: Patrick Öckl (Deutschland)

- Immunpräzipitation-Massenspektrometrie wurde eingesetzt, um das präsynaptische Protein β -Synuclein in Blutproben von 178 Teilnehmern der Studie Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) zu quantifizieren.
- Umfasste 31 symptomatische Mutationsträger, 78 asymptotische Mutationsträger und 69 kognitiv nicht beeinträchtigte Personen ohne Mutation.

Ergebnisse

- β -Synuclein-Spiegel waren bei asymptotischen Patienten mit autosomal-dominantem AD signifikant höher als bei kognitiv nicht beeinträchtigten Personen; bei symptomatischen Patienten waren diese am höchsten.
- Blut- β -Synuclein-Spiegel begannen bei Mutationsträgern ca. 11 Jahre vor dem Auftreten von Symptomen zu steigen.
- Ranking nach dem Zeitpunkt, ab dem Flüssigkeitsbiomarkerspiegel zwischen Trägern und Nicht-Trägern signifikant abweichen, vom frühesten zum spätesten:



CSF: Cerebrospinal fluid (Liquor)

- Serum- β -Synuclein-Verlaufskurve geht bildgebenden Maßen für kognitive Beeinträchtigung, Gehirn-Atrophie und Hypometabolismus voraus.
- Serum- β -Synuclein wies eine moderate Fähigkeit auf, Amyloid- β -Positivität vorherzusagen (Area under Receiver Operating Characteristic Curve 0,75).
- Serum- β -Synuclein korrelierte signifikant mit kognitiver Beeinträchtigung.

Blut- β -Synuclein könnte „ein leicht zugänglicher synaptischer Marker für die Diagnose, Prognose [und] Arzneimittelentwicklung sein“, sagte Öckl.



Biomarker für die Progression

Klinische Progression auf der CDR-SB: verbrachte Zeit auf jeder Ebene in den DIAN- und ADNI-Kohorten (Abstract OC19)

Präsentiert von: Guoqiao Wang (USA)

- Die Dauer der Zeit, die Patienten innerhalb jeder 0,5-Einheit der Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes (CDR-SB) verbringen, bevor es zur Progression zur nächsten Ebene kommt (als Residenzzeit benannt), wurde in zwei Kohorten untersucht – DIAN (autosomal-dominanter AD) und ADNI (sporadischer AD), unter Anwendung des Random-Effects-Modells für Krankheitsprogression.

Ergebnisse

- Autosomal-dominanter AD: Residenzzeit pro 0,5-Einheit CDR-SB von 0,5 Jahren oder weniger, wenn CDR-SB 3 Punkte oder mehr erreicht.
- Sporadischer AD: Residenzzeit pro 0,5-Einheit CDR-SB von 0,5 Jahren oder weniger, wenn CDR-SB 3,5 Punkte oder mehr erreicht.
- Residenzzeit bis zum Übergang von CDR-SB-Score von 0,5 bis zu 3,5 Punkten: durchschnittlich 6,5 Jahre für autosomal-dominanten AD und 5,6 Jahre für sporadischen AD, eine Differenz von ca. 0,9 Jahren.

Unter Verwendung der Residenzzeit konnte ein Therapieeffekt für Patienten in der offenen Verlängerungsphase der Clarity-AD-Studie mit Lecanemab berechnet werden, z. B.:

- Ausgehend von einem Baseline-CDR-SB-Score von 3,17 Punkten wurde geschätzt, dass sich Patienten unter Placebo in 2,3 Jahren um 3,09 Punkte verschlechtern würden, während dies bei mit Lecanemab behandelten Patienten in 3,0 Jahren der Fall wäre, eine Verzögerung der Krankheitsprogression um 0,7 Jahre.

Die Residenzzeit innerhalb jeder 0,5-Einheit des CDR-SB „könnte eine standardisierte, alternative Möglichkeit bieten, um den Therapieeffekt zu interpretieren und zu beurteilen“, so Wang.

Diskrepanzen zwischen Liquor- und PET-Werten zu erhöhtem Gehirn-Amyloid und ihre prognostische Signifikanz (Abstract: LB10)

Präsentiert von: David Knopman (USA)

- Kognitiver Abbau nach diskordanten Liquor- und PET-Werten zur Amyloid- β -Positivität wurde bei 587 Teilnehmern der ADNI-Kohorte, die leichte kognitive Beeinträchtigung aufwiesen, untersucht.

Ergebnisse

- Diskordante Testergebnisse waren mit einer Rate von ca. 5 % selten.
- Patienten, die im Liquor und in der PET negativ auf Amyloid getestet wurden, und Patienten mit diskordanten Testergebnissen (negativ in einem der beiden Tests) wiesen bei Baseline eine ähnliche Kognition auf und hatten eine bessere Kognition im Vergleich zu Personen, die in beiden Tests positiv waren.
- Patienten, die im Liquor aber nicht in der PET Amyloid-positiv waren, wiesen beträchtlich geringere Liquor-p-tau/Amyloid- β -Verhältnisse auf als Patienten mit positiven Ergebnissen in beiden Tests.
- Über einen mittleren Follow-up-Zeitraum von 4 Jahren zeigten Patienten mit diskordanten Testergebnissen keinen signifikanten Abbau in den Scores der Rey Auditory Verbal Learning Test Sum of Trials 1–6 oder der Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes. Bei Patienten mit positiven Ergebnissen in beiden Tests war dies hingegen der Fall.
- Inzidenzraten für Demenz im Follow-up-Zeitraum waren nur bei Patienten erhöht, die in beiden Tests positiv getestet wurden (17,3 pro 100 Personenjahren), während Patienten mit negativen oder diskordanten Ergebnissen in beiden Tests ähnliche Raten aufwiesen (von 1,9 bis 3,0 pro 100 Personenjahren).

„Da Personen mit MCI Liquor-positiv/PET-negativ gruppenweit keinen Abbau aufwiesen, sollte zusätzliche Evidenz für die Wahrscheinlichkeit der Krankheitsprogression eingeholt werden, bevor eine Anti-Amyloid-Therapie mit monoklonalen Antikörpern empfohlen wird“, sagte Knopman.



Multianalyt-Blutbiomarkertest

Eine Evaluierung der Auswirkungen eines Multianalyt-Blutbiomarkertests zur Beurteilung kognitiver Beeinträchtigung: Ergebnisse der QUIP-II-Studie zum klinischen Nutzen (Abstract OC32)

Präsentiert von: Joel Braunstein (USA)

- 12 Kliniker, die 203 kognitiv beeinträchtigte Patienten behandelten, wurden befragt, um die Anwendung des PrecivityAD2 (C2N Diagnostics, St Louis, Missouri, USA) im klinischen Management und bei der Entscheidungsfindung zu beurteilen.
- Der Bluttest quantifiziert Plasmaspiegel von Amyloid- β 42 und 40 sowie p-tau217 und nicht-p-tau217, um einen Amyloid Probability Score (APS)² von 0 bis 100 zu erstellen. Ein Score von 0–47 bedeutet ein negatives Ergebnis und eine geringe Wahrscheinlichkeit von Amyloid-Positivität und ein Score von 48–100 deutet auf ein positives Ergebnis und eine hohe Wahrscheinlichkeit hin.

Ergebnisse

- 51 % der Patienten hatten ein negatives Ergebnis.
- 99 % Konkordanz im Hinblick auf bestimmungsgemäße Verwendung.
- 75 % Veränderung in diagnostischer Sicherheit für AD, Arzneimitteltherapie und weitere Gehirn-Amyloid-Untersuchungen.
- Geringe Korrelation zwischen APS²-Ergebnis und vom Arzt berichteter Wahrscheinlichkeit für AD vor Anwendung des Bluttests, hohe Korrelation danach.
- Bei negativen Patienten ging die vom Arzt berichtete Wahrscheinlichkeit für AD von 53 % vor Anwendung des Bluttests auf 11 % nach Anwendung zurück und für positive Patienten stieg sie von 65 % auf 93 %.
- Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Verschreibung von AD-Medikamenten an negative Patienten vor im Vergleich zu nach dem Bluttest und ein signifikanter Anstieg bei positiven Patienten.
- Zusätzliche Gehirn-Amyloid-Tests gingen bei negativen Patienten um 70 % und bei positiven Patienten um 26 % zurück.

„Wir sind der Ansicht [...], dass der PrecivityAD2TM Bluttest zu klinisch bedeutsamen Veränderungen bei der Entscheidungsfindung im Zusammenhang mit diagnostischer Sicherheit bei AD, beim Management der Arzneimitteltherapie und bei zusätzlichen Amyloid-Beurteilungen unter Patienten, die auf kognitive Beeinträchtigung beurteilt wurden, geführt hat“; so Braunstein.



Biomarkerergebnisse nach Ethnizität

Unterschiede bei Amyloid-PET-Ergebnissen und sozialen Determinanten der Gesundheit nach Ethnizität: Ergebnisse der New IDEAS (Abstract OC08)

Präsentiert von: Gil Rabinovici (USA)

- Die Raten von Amyloid-PET-Positivität, das klinische Stadium und soziale Determinanten der Gesundheit wurden bei 4845 Teilnehmern der Studie New IDEAS, die leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI; 64 %) oder Demenz (37 %) aufwiesen, verglichen; 21 % identifizierten sich als Schwarz/Afroamerikanisch (BAA), 18 % als Lateinamerikanisch (LAT) und 61 % als eine andere Ethnizität (NBL).

Ergebnisse

Die BAA- und LA-Gruppen:

- wiesen eine um signifikante 28 % geringere Wahrscheinlichkeit für Amyloid-PET-Positivität auf als die NBL-Gruppe, mit Raten von 60,7 % bzw. 60,8 % gegenüber 68,2 %;
- wiesen eine höhere Wahrscheinlichkeit für vaskuläre Komorbiditäten auf, z. B. Hypertonie (73,3 % und 61,5 % vs. 54,3 %) und Diabetes (29,9 % und 29,8 % vs. 16,3 %);
- wiesen mit höherer Wahrscheinlichkeit Demenz auf, relativ zu MCI, als die NBL-Gruppe (47,4 % und 43,5 % vs. 30,5 %);
- waren mit höherer Wahrscheinlichkeit atypisch und daher schwerer zu diagnostizieren (36,0 % und 35,55 % vs. 26,6 %);
- hatten mit höherer Wahrscheinlichkeit einen geringeren durchschnittlichen Score im Mini-Mental State Test bei Baseline als die NBL-Gruppe (21 und 21 vs. 25 Punkten).

„Es ist entscheidend, diese modifizierbaren Disparitäten anzugehen, um Gleichstellung im Hinblick auf den Versorgungszugang und die Implementierung von Demenzpräventionsstrategien zu verbessern“, sagte Rabinovici.

Die Performance von Plasma-p-tau217 bei einer afroamerikanischen Kohorte: Ergebnisse der Studie African Americans Fighting Alzheimer's in Midlife (AA-FAIM) (Abstract: OC13)

Präsentiert von: Gilda Ennis (USA)

- Beurteilung der Genauigkeit von Plasma-p-tau217 hinsichtlich der Erkennung von Amyloid-PET-Positivität bei 233 kognitiv nicht beeinträchtigten Erwachsenen der AA-FAIM-Kohorte, die sich als nicht-lateinamerikanisch und schwarz oder afroamerikanisch identifizierten und die mindestens eine der folgenden Komorbiditäten aufwiesen: eingeschränkte Nierenfunktion, kardiovaskuläre Erkrankung, Hypertonie, Diabetes oder Adipositas.

Ergebnisse

- Höhere Plasma-p-tau217-Spiegel waren signifikant mit leichter (eGFR unter 90 ml/min pro 1,73 m²) und mittlerer bis schwerer (eGFR unter 60 ml/min pro 1,73 m²) Nierenfunktionsstörung assoziiert ebenso wie mit kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kongestive Herzinsuffizienz).
- Keine der Assoziationen konnte in kleinen Untergruppen mit 38 bzw. 64 Personen durch die Amyloid-Last erklärt werden.
- Plasma-p-tau217-Spiegel waren bei Patienten mit Hypertonie im Stadium 1 oder 2, Diabetes oder Adipositas nach Berichtigung auf Alter und Geschlecht nicht signifikant erhöht.
- Die Genauigkeit von Plasma-p-tau217 bei der Erkennung von Amyloid-PET-Positivität bei 65 Patienten aus der AA-FAIM-Kohorte betrug 90 % bei einem Cutoff von 0,35 µg/ml, mit einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 80 %. (Die Global CEO Initiative on AD empfiehlt 90 % bzw. 85 % für den Einsatz von blutbasierten Biomarkern in der Primärversorgung.)

„Wir müssen Strategien untersuchen, die es uns ermöglichen, Plasma-p-tau217 im Kontext von Erkrankungen, die p-tau217 falsch erhöhen oder senken, akkurat zu interpretieren“, sagte Ennis.

Unterschiedliche Rollen von Plasmabiomarkern für Alzheimer bei der schrittweisen Biomarkerdiagnostik: Direktvergleich bei einer asiatischen Population (Abstract: OC38)

Präsentiert von: Daeun Shin (Republik Korea)

- Die unterschiedlichen Rollen von Plasmabiomarkern wurden bei 2984 asiatischen Menschen untersucht (22 % ohne kognitive Beeinträchtigung, 68 % mit kognitiver Beeinträchtigung aufgrund von AD, 6 % mit subkortikal-vaskulärer kognitiver Beeinträchtigung, 3 % mit frontotemporaler Demenz), um zu eruieren, ob diese als Teil einer effizienteren, schrittweisen Strategie für eine auf Biomarkern beruhende AD-Diagnose eingesetzt werden können.
- Untersuchte Plasmabiomarker: Amyloid-β 42/40; p-tau181; p-tau217; p-tau231; GFAP; NfL.

Ergebnisse

Bester Biomarker	Rolle	AUC
NfL	Differenzierte Patienten mit jeglicher kognitiver Beeinträchtigung von nicht beeinträchtigten Patienten	0,71–0,94
p-tau217	Unterschied Amyloid-β-PET-Positivität in allen Gruppen	0,88–0,95
p-tau217	Unterschied Tau-PET-Positivität in kognitiv beeinträchtigten AD-Patienten	0,90–0,91
p-tau217	Differenzierte Amyloid-β-PET-positive AD-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung von Amyloid-β-PET-negativen Patienten mit Nicht-AD-Demenz	0,94–0,95
p-tau217 gefolgt von GFAP	Prognostizierte kognitiven Abbau bei kognitiv nicht beeinträchtigten Patienten	Nicht zutreffend

AUC: Area under Receiver Operating Characteristic Curve; NfL: Neurofilament Light; p: phosphoryliert; PET: Positronen-Emissions-Tomographie GFAP: gliales fibrilläres saures Protein

„Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der unterschiedlichen Rollen von Plasmabiomarkern bei Alzheimer im Rahmen eines schrittweisen diagnostischen Ansatzes“, sagte Shin.

Anti-Amyloid-Therapien

Die wichtigsten Punkte:

- Angemessene Anwendungskriterien für Donanemab wurden veröffentlicht, um zu helfen, geeignete Kandidaten für die Therapie zu bestimmen.
- Die Eignung für Anti-Amyloid-Therapien ist relativ gering und könnte möglicherweise durch ein umfassenderes Screening mit blutbasierten Biomarkern verbessert werden.
- Real-World-Patienten werden entsprechend ausgewählt und erhalten Lecanemab in Übereinstimmung mit der von der FDA zugelassenen Fachinformation.
- Lecanemab wird von Patienten in der Klinik gut vertragen und die Adhärenzraten sind gut.

Donanemab

Donanemab: angemessene Anwendungskriterien (Abstract: LB01)

Präsentiert von: Gil Rabinovici (USA)

- Die Empfehlungen wurden von der AD & Related Disorders Therapeutic Workgroup auf Grundlage von Daten zu Donanemab aus klinischen Studien, FDA-Verschreibungsinformationen und weiterer relevanter Literatur in Kombination mit Expertenmeinungen erstellt.

Ergebnisse

Für die Therapie mit Donanemab geeignete Patienten sollten Folgendes aufweisen:

- Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) oder leichte Demenz aufgrund von AD: klinische Stadien 3–4 auf der Global Deterioration Scale und ein Score von 20 bis 30 Punkten im Mini-Mental State Test (MMST).
- Evidenz für Amyloid- β -Pathologie bestätigt durch entweder Liquor-Biomarker (Amyloid- β 42/40 oder phosphoryliertes (ρ)-tau181/amyloid- β 42) oder durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET).
- Apolipoprotein-(apo)E-Genotypisierung und Magnetresonanztomographie (MRT) im Vorfeld der Therapie.

Nicht für die Therapie mit Donanemab geeignet sind:

- Patienten mit MRT-Evidenz schwerer White Matter Disease oder signifikanter zerebraler Amyloid-Angiopathie wie beispielsweise mehr als 4 Mikroblutungen, eine Makroblutung von mehr als 1 cm oder oberflächliche Siderose.
- Patienten, die Antikoagulanzen anwenden.

Weitere Empfehlungen:

- Thrombolytika sollten während der Donanemab-Therapie nicht angewendet werden; mechanische Thrombektomie ist allerdings möglich.
- Absetzen von Donanemab, falls sich in der MRT eine Makroblutung, mehr als ein Bereich mit oberflächlicher Siderose, mehr als 10 Mikroblutungen, mehr als 2 Episoden Amyloid-bedingter Bildgebungsanomalien (ARIA) oder schwere ARIA zeigen.
- Falls die Amyloid-PET in der Kontrolluntersuchung negativ ist, kann ein Absetzen der Therapie nach 12 bis 18 Monaten in Betracht gezogen werden.

Rabinovici sagte, dies seien „Empfehlungen, keine Leitlinien oder Kriterien. Wie immer sollte bei der Behandlung individueller Patienten das klinische Urteil oberste Priorität genießen“.



Lecanemab

Eignung für Anti-Amyloid-Therapie bei Real-World-Populationen in Gedächtniskliniken (Abstract: OC22)

Präsentiert von: Anna Matton (Schweden)

- Die angemessenen Anwendungskriterien für Lecanemab wurden für eine repräsentative Real-World-Gruppe mit 2126 Patienten aus 7 Gedächtniskliniken in Schweden angewendet, um die Eignung für eine Anti-Amyloid-Therapie zu bestimmen.

Ergebnisse

- Mittleres Alter 77,1 Jahre; 50,4 % Frauen.
- Mittlerer MMST-Score betrug 27 Punkte.
- 32 % der Patienten wiesen pathologische Fazekas-Scores auf.
- 62 % wiesen MCI und 24 % AD-Demenz auf.
- 17 % der Patienten wendeten Antikoagulanzen und 17 % Thrombozyten-Aggregationshemmer an.
- Unter den 918 Patienten mit verfügbaren Liquor-Biomarkerwerten hatten 34,3 % abnormales Amyloid- β 42, 32,5 % abnormales phosphoryliertes (ρ)-Tau, 50,4 % abnormales Gesamt-Tau und 20,6 % abnormales Neurofilament Light.
- Die ATN-Profile für 774 der Patienten waren:

A-T-N-	A-T-N+	A+T-N+	A-T+N-	A+T-N-	A-T+N+	A+T+N-	A+T+N+
26,1 %	18,5 %	11,8 %	10,7 %	9,6 %	9,3 %	7,0 %	7,1 %

A: Liquor-Amyloid- β 42; T: Liquor- ρ -tau181; N: Atrophie des medialen Temporallappens

Die hervorgehobenen Profile sind die für eine Anti-Amyloid-Therapie geeigneten.

- Auf Grundlage der empfohlenen Einschluss- und Ausschlusskriterien waren 86 Personen für eine Anti-Amyloid-Therapie geeignet: 9,4 % der Liquor-geeigneten Patienten bzw. 4,1 % aller Patienten.
- Diese Patienten umfassten 10 % der MCI-Patienten (64 % insgesamt) und 25 % der Patienten mit AD-Demenz (36 % insgesamt).

„Insgesamt wäre ein relativ geringer Anteil von Patienten potenziell geeignet“, sagte Matton.

„Umfassendere Ansätze im Hinblick auf Screening, einschließlich AD-Blutbiomarker, könnten diese Zahlen möglicherweise erhöhen.“

Erfahrungen nach einem Jahr der Anwendung von Lecanemab in der klinischen Praxis (Abstract: LBS2) Lecanemab-Therapie in der Praxis in den USA (Präsentation 1)

Präsentiert von: Marwan Sabbagh

- Untersucht wurden Daten aus der Komodo-Forschungsdatenbank von 3155 Patienten, bei denen Lecanemab-Therapie eingeleitet wurde (hauptsächlich seit Oktober 2023) und die ein mittleres Follow-up von 129 Tagen aufwiesen, sowie Informationen zur klinischen Aktivität in den 12 Monaten vor Therapiebeginn.

Ergebnisse

- Mittleres Alter der Patienten: 75 Jahre; 84,3 % weiße Menschen, 93,3 % aus urbanen Gebieten; 55,8 % Frauen.
- Mehrheit mit Komorbiditäten, hauptsächlich Dyslipidämie (54,4 %) und Hypertonie (45,7 %).
- 60,8 % wiesen MCI und 83,8 % AD auf.
- 67,6 % wendeten orale Anti-AD-Medikamente an (Acetylcholinesterase-Hemmer oder Memantin), 3,7 % Antikoagulanzen und 4,1 % Thrombozyten-Aggregationshemmer.
- Durchschnittliche Zeitspanne zwischen Diagnose und Therapiebeginn betrug 4,9 Monate.
- Durchschnittlich erhielten Patienten 2 monatliche Infusionen innerhalb eines Abstands von 16,5 Tagen. Die erste MRT wurde im Mittel 46,7 Tage nach Einleitung der Therapie durchgeführt.
- Die Adhärenzrate – nicht mehr als 90 Tage zwischen zwei Infusionen – betrug 85,1 %.

Patienten erhielten Lecanemab „on-label und zu den richtigen Zeitpunkten“, sagte Sabbagh. Sie sind „hochmotiviert, Lecanemab weiter zu erhalten, sobald sie die Konsequenzen der Therapie im Vergleich zu keiner Therapie verstehen“.

Die Anwendung von Lecanemab in der klinischen Praxis in einem akademischen medizinischen Zentrum (Präsentation 2)

Präsentiert von: Lawrence Honig

- Erfahrungen mit der Behandlung von 162 Patienten mit Lecanemab im akademischen Irvine Medical Center in New York, USA.

Ergebnisse

- Mittleres Alter der Patienten: 73 Jahre; 90 % weiße Menschen; 56 % Frauen.
- Komorbiditäten waren häufig, einschließlich Schlaganfall und Blutungen bei 2 % und vaskuläre Malformationen bei 3 %.
- Evidenz für MCI oder AD-Demenz bestätigt durch Liquor-Biomarker bei 86 %, durch PET bei 26 % und durch beides bei 12 %.
- 2 % der Patienten hatten Schrittmacher und 1 % wendete Antikoagulanzen an.
- Der mittlere MMST-Score betrug 23,6 Punkte, mit einer Spanne von 11 bis 30 Punkten.
- ApoE-Genotypisierung wurde bei 89 % durchgeführt, die verbleibenden 11 % lehnten dies ab.
- Gespräche über die Risiken wurden mit allen Patienten geführt; ausgeschlossen wurden nur Patienten mit mehr als 4 Mikroblutungen in der MRT vor Therapiebeginn.
- Im Durchschnitt wurden über einen Zeitraum von 18 Monaten 13,1 Infusionen und nach der Behandlung bis zu 4 MRT-Scans durchgeführt.
- 9 ungeplante MRT-Scans aufgrund eines Verdachts auf ARIA wurden durchgeführt, ein Test war positiv.
- Die Raten von ARIA Ödeme/Effusionen (ARIA-E) und ARIA Mikroblutungen (ARIA-H) betragen 11 % bzw. 5 %.
- ARIA-E traten üblicherweise früh auf, waren hauptsächlich asymptomatisch und gingen innerhalb von wenigen Monaten zurück, wobei die Lecanemab-Dosierung wiederaufgenommen wurde.
- Die Therapie wurde bei 9 % der Patienten unterbrochen, hauptsächlich aufgrund von ARIA-E.
- 16 der 17 ARIA-E-Fälle waren asymptomatisch.
- 8 % der Patienten brachen die Therapie ab: ein Patient mit ARIA-E, zwei mit ARIA-H und einer mit ARIA-E und ARIA-H (der später verstarb), acht Patienten aufgrund von Belastung, mangelndem Interesse, Versicherungsproblemen oder mangelndem Nutzen, und vier Patienten konnten aufgrund eines Umzugs nicht nachverfolgt werden.

Die klinische Erfahrung mit Lecanemab „unterschied sich nicht wesentlich von der in klinischen Studien“, sagte Honig. Es war „sicher und anwendbar“, mit „breiter Patienten-Akzeptanz und -Adhärenz“.



Die wichtigsten Punkte:

- Dosistitration von Donanemab könnte helfen, ARIA-E-Raten zu reduzieren.
- „Off-Target“-Bindung von Anti-Amyloid-Therapien an zerebrale Amyloid-Angiopathie anstelle von Amyloid-Plaques kann die Unterschiede in ARIA-E-Raten möglicherweise nicht erklären.
- KI könnte helfen, die Codierung unerwünschter Ereignisse für Kliniker effizienter zu gestalten.
- Variabilität bei ultraschnellen MRT-Scans nicht größer als bei Standard-Scans.



Der Effekt der Dosierung auf das ARIA-Risiko

Der Effekt unterschiedlicher Dosierungsschemata für Donanemab auf ARIA-E und Amyloid-Reduktion bei Erwachsenen mit frühem symptomatischem Alzheimer: Primäres Outcome der TRAILBLAZER-ALZ-6-Studie (Abstract: OC01)

Präsentiert von: John Sims (USA)

- Die Phase-IIIb-Studie untersuchte, ob eine Modifizierung des Dosierungsschemas von Donanemab ARIA-E-Raten bei 843 Patienten mit AD reduzieren konnte.
 - Standardtitration – Donanemab intravenös alle 4 Wochen bei einer Dosis von 700 mg für die ersten 3 Infusionen und 1400 mg für die vierte.
 - Modifiziertes Titrationsschema – Donanemab intravenös bei einer Dosis von 350 mg für die erste Infusion, 700 mg für die zweite, 1050 mg für die dritte und 1400 mg für die vierte.

Ergebnisse

- In Woche 24 hatten Patienten im Studienarm mit modifizierter Titration signifikant geringere ARIA-E-Raten als Patienten im Standardtitrationsarm, mit 13,7 % vs. 23,7 %.
- Es zeigte sich eine 94%ige Wahrscheinlichkeit einer mindestens 20%igen Reduktion der ARIA-E-Raten unter der modifizierten Titration, womit das primäre Studienziel von mehr als 80 % erreicht wurde.
- In der MRT in Woche 24 wiesen 86 % der Patienten in der Gruppe mit modifizierter Titration keine ARIA-E auf, verglichen mit 76 % in der Standardtitrationsgruppe.
- Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Titrationsschemata im Hinblick auf andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche oder therapiebezogene unerwünschte Ereignisse.
- In der Gruppe mit modifizierter Titration verstarb ein Patient mit andauernden ARIA-E aufgrund von zerebraler intraparenchymaler Blutung.
- Die Amyloid-Reduktion war in den Gruppen mit modifizierter und mit Standardtitration vergleichbar (mittlere Reduktion ab Baseline 56,3 bzw. 58,8 Zentiloide).

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass „ein verbesserter Titrationansatz das ARIA-Risiko begrenzen könnte, während eine ausreichende Amyloid-Reduktion erhalten bleibt.“



ATT-Bindungsaffinität und ARIA-Raten

Anti-Amyloid-Antikörperpräferenz für vaskuläre A β -Aggregate erklärt ARIA-Raten nicht (Abstract: OC35)

Präsentiert von: Andrew Stern

- Die Affinität, mit der Aducanumab, Donanemab und Lecanemab „off-target“ an zerebrale Amyloid-Angiopathie anstelle von „on-target“ an Plaque-Amyloid binden, wurde im Hinblick darauf untersucht, ob dies die unterschiedlichen Raten Amyloid-bedingter Bildgebungsanomalien Ödeme/Effusionen (ARIA-E) zwischen den Therapien erklären kann.

Ergebnisse

- Zuvor berichtete ARIA-E-Raten:
 - 35,2 % für Aducanumab
 - 24,0 % für Donanemab
 - 12,6 % für Lecanemab

2,8-facher Unterschied
- Die Bindungspräferenz von Antikörpern, die aus Aminosäuresequenzen zu meningealem Amyloid- β -40, das mit CAA angereichert ist, und zu parenchymalem Amyloid- β -42, das mit Plaque angereichert ist, synthetisiert werden, war im Mittel wie folgt erhöht:
 - 1,51-fach bei Aducanumab
 - 1,63-fach bei Donanemab
 - 1,85-fach bei Lecanemab
- Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Therapien und die 0,83- bis 1,8-fache Bindungspräferenz von Aducanumab erklärt nicht den 2,8-fachen Unterschied bei den ARIA-E-Raten im Vergleich zu Lecanemab.

Stern kam zu dem Schluss, dass „Antikörperpräferenz für meningeale Amyloid- β -40-reiche Aggregate gegenüber parenchymalen Amyloid- β -42-reichen Aggregaten die Unterschiede bei den ARIA-Raten nicht erklären kann.“



KI-Monitoring

KI-gestütztes Sicherheits-Monitoring in klinischen Studien zu Alzheimer (Abstract: OC36)

Präsentiert von: Gustavo Jimenez-Maggiora (USA)

- Der Einsatz von Natural Language Processing und künstlicher Intelligenz (KI), um die Codierung durch Kliniker von 980 unerwünschten Ergebnissen anhand von Daten aus 8 abgeschlossenen Studien mit symptomatischen AD-Patienten zu ergänzen, wurde untersucht.

Ergebnisse

- KI schnitt insgesamt und über das Codefrequenzspektrum hinweg besser ab als traditionelle Codierung durch Kliniker (Genauigkeit 88 vs. 71 %) und verbesserte die Genauigkeit auf Berichterstattungsebene um 3 bis 13 % (nach klinischer Überprüfung durch Experten und biostatistischer Analyse).
- Die KI-Codierung war in einer separaten Kohorte (A4-Studie) mit Prä-AD-Patienten mit der Codierung durch Kliniker vergleichbar, mit ca. 70 %. Auf Berichterstattungsebene war die Genauigkeit aber um 3 bis 5 % verbessert.
- Die KI-basierte UE-Codierung war kosteneffektiver, mit einer ca. 80%igen Kostenreduktion.

„Die Codierung auf Grundlage von künstlicher Intelligenz kann unverzüglich und ohne Abstriche im Hinblick auf die Genauigkeit im Vergleich zur Codierung durch Kliniker durchgeführt werden, was Kosten spart und die Verfügbarkeit von Sicherheitsdaten verbessert“, sagte Jimenez-Maggiora.



Ultraschnelle MRT

Ein ultraschnelles MRT-Protokoll zur Unterstützung der Diagnose und Behandlung von Alzheimer (Abstract: OC34)

Präsentiert von: Miguel Rosa-Grilo (Vereinigtes Königreich)

- Die Variabilität von 3 Neurologen, die einen schnellen bildgebenden Scan mit Wave-CAIPI-wellengesteuerter fortschrittlicher paralleler Bildgebung interpretierten, wurde bei 90 Personen mit einem klinischen Standard-MRT-Scan (schnell vs. Standard) verglichen: 41,1 % hatten keine neurodegenerative Gehirnerkrankung; 21,1 % hatten AD; 12,2 % hatten frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD); 8,9 % hatten vaskuläre kognitive Beeinträchtigung (VCI); 16,7 % hatten andere Diagnosen.

Ergebnisse

- Der schnelle Scan reduzierte die Akquisitionszeit um ca. 63 % im Vergleich zu einem Standard-Scan (6 Min. 29 Sek. vs. 17 Min. 39 Sek.)
- Die Variabilität im Rahmen des schnellen Scans war geringer als für den Standard-Scan, was die Nichtunterlegenheit im Hinblick auf die beiden Methoden nachweist.

Inter-Rater Reliability Kappa-Koeffizienten* waren:

- Normal: Schneller Scan = 0,61; Standard-Scan = 0,65; zwischen den Scans: 0,80
- AD: Schneller Scan = 0,38; Standard-Scan = 0,42; zwischen den Scans = 0,72
- FTLD: Schneller Scan = 0,79; Standard-Scan = 0,71; zwischen den Scans = 0,95
- VCI: Schneller Scan = 0,75; Standard-Scan = 0,75; zwischen den Scans = 0,95
- Andere Diagnosen: Schneller Scan = 0,48; Standard-Scan = 0,50; zwischen den Scans = 0,76

* 0,21–0,40 = angemessen; 0,41–0,60 = moderat; 0,61–0,80 = substanzuell

„Weitere Studien sind erforderlich, um die tatsächlichen Zeitersparnisse in der Praxis sowie ultraschnelle Implementierungen über verschiedene Feldstärken hinweg zu bewerten“, sagte Rosa-Grilo.



 Kleine Happen

 Podcast

 Neuigkeiten

 Experten im Gespräch

 Übersicht

 Quiz