



# Übersicht 1

**Zusammenfassungen der AD/PD und CONy**  
Hier fassen wir die wichtigsten vorgestellten Daten und Diskussionsthemen der AD/PD 2024 und der CONy 2024 zusammen, wobei wir uns auf neue Biomarker und Anti-Amyloid-Therapien (ATTs) konzentrieren.

1

**AD/PD™ 2024**

Lissabon, Portugal  
5. bis 9. März

2

**CONy 2024**

London, Vereinigtes Königreich,  
21. bis 23. März



# Biomarker

## Die wichtigsten Punkte:

- Blutbasierte Biomarker, allem voran p-tau, korrelieren stark mit Amyloid-beta-Spiegeln in der PET.
- Blutbasierte Biomarker bieten das Potenzial zur Unterscheidung von Patienten mit Alzheimer (AD) in verschiedenen Stadien des Krankheitskontinuums (bzw. zumindest deren Risiko) von Kontrollpersonen sowie das Potenzial für den Einsatz im Rahmen von Pre-Screenings in Studien, um PET/CT-Untersuchungen überflüssig zu machen und so Kosten und den Zeitaufwand für die Studienaufnahme zu reduzieren.
- Die Ergebnisse blutbasierter Biomarker werden möglicherweise von Alter, BMI, Geschlecht, ethnischer Herkunft und Kreatininspiegeln beeinflusst.
- Blutbasierte Biomarker sind hilfreich bei Patienten mit subjektivem kognitivem Abbau, allerdings ist es für Massen- oder präklinische Tests noch zu früh.



## p-tau

### Umfassende massenspektrometrische Analyse von tau-Spezies im Plasma im Zusammenhang mit Neuropathologie und klinischer Beurteilung (AD/PD; ID 2302)

Präsentiert von: Laja Montoliu-Gaya (Schweden)

- Untersuchung von 6 p-tau-Proteinen (p-tau 181, 199, 202, 205, 217 und 231) in Spenderhirnen mit und ohne AD.
- Das Verhältnis von p-tau 217 und 212-221 zeigte die höchste Genauigkeit (96 %) bei der Erkennung von AD, einschließlich der Differenzierung von Fällen mit Begleitbefunden, und könnte die Auswirkungen von CDK abschwächen.

### Plasma-p-tau 217 ist bei Patienten in tertiären Gedächtniskliniken im Vergleich zu anderen Plasmabiomarkern im Hinblick auf die Prognose von Amyloid-PET-Positivität überlegen. (AD/PD; ID 1768)

Präsentiert von: Marco Bucci (Schweden)

- Vergleich von p-tau 217, p-tau 181, p-tau 231 und GFAP.
- p-tau 217 korrelierte am stärksten mit Beta-Amyloid-PET-Spiegeln und war mit 93,1 % auch am genauesten im Hinblick auf die Identifizierung von Patienten, die Beta-Amyloid-positiv waren, gefolgt von GFAP mit 78,0 %, p-tau 231 mit 68,9 % und p-tau 181 mit 67,8%.
- Die Genauigkeit stieg signifikant auf 97,5 % an, wenn p-tau 217 zusammen mit allen Biomarkern berücksichtigt wurde, einschließlich Neurofilament light, Amyloid-beta 40 und Amyloid-beta 42. Ohne p-tau 217 zeigte sich dagegen eine Vorhersagegenauigkeit von 85,9 %, die sich nicht wesentlich von p-tau 217 alleine unterschied.

### Multiphosphoryliertes Tau im Fokus: Simultan bei T217 und T231 phosphoryliertes Plasma-Tau übertrifft die Leistung von p-tau 217 (AD/PD; ID 149)

Präsentiert von: Anna Lidia Wojdała (Niederlande)

- Ein Assay, der simultan bei T217 und T231 (C231D217) phosphoryliertes Plasma-tau nachwies, unterschied Patienten mit präklinischem AD von Kontrollpersonen mit einer Genauigkeit von 91 %. Im Vergleich dazu lag die Genauigkeit bei Singleplex-Plasma-p-tau 231 und 217 bei 85 % bzw. 77 %.
- In ähnlicher Weise identifizierte Plasma-C231D217 100 % von 21 Personen mit MCI/AD von Kontrollpersonen, während Plasma p-tau-231 einen Wert von 97 % und Plasma-p-tau 217 von 90 % erreichten. Die entsprechenden Genauigkeiten für die Unterscheidung von 19 Personen mit Alzheimer-Demenz von Kontrollpersonen lagen bei 100 % gegenüber 92 % und 91 %.

### Bei kognitiv nicht beeinträchtigten Personen ist Plasma-p-tau 212 mit kognitivem Abbau und Krankheitsprogression assoziiert (AD/PD; ID 1562)

Präsentiert von: Przemyslaw Kac (Schweden)

- Plasma-p-tau 212 bei Baseline war bei Personen ohne kognitive Beeinträchtigung in der Biofinder-1-Kohorte signifikant mit dem modifizierten zusammengefassten Parameter Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite assoziiert und zudem longitudinal signifikant mit einem erhöhten Risiko für das Fortschreiten zu Alzheimer-Demenz assoziiert, mit einem HR von 2,62 und 2,3 nach Bereinigung für Amyloid-beta-Positivität).

### **Plasma-p-tau 217 als Screening-Tool für die A $\beta$ -PET in klinischen Studien im gesamten AD-Kontinuum (AD/PD; ID 2392)**

Präsentiert von: Pamela Lukasewicz Ferreira (USA)

- Plasma-p-tau 217 als Screening-Tool reduziert die Notwendigkeit von Amyloid-beta-PET-Untersuchungen.
- Bei 808 Amyloid-positiven, kognitiv nicht beeinträchtigten Personen reduzierte ein großzügiger p-tau-217-Grenzwert von 0,32 pg/ml die Anzahl erforderlicher Amyloid-beta-PET-Untersuchungen um 42 %. Bei mittleren und konservativen Grenzwerten von 0,48 und 0,65 pg/ml erhöhte sich dieser Wert auf 64 % bzw. 75 %.
- Bei 916 Amyloid-positiven kognitiv beeinträchtigten Personen konnten Amyloid-beta-PET-Untersuchungen mit Grenzwerten von 0,19, 0,47 und 0,76 pg/ml bei 24 %, 47 % bzw. 52 % vermieden werden.
- Die größten Kosteneinsparungen wurden in den zwei Gruppen auf 40 % bzw. 15 % geschätzt.

### **Leistungsfähigkeit von Pre-Screenings mit blutbasierten Biomarkern in der sekundären Phase-III-Präventionsstudie SKYLINE mit Gantenerumab (AD/PD; ID 589)**

Präsentiert von: Tobias Bittner (Schweiz)

- Der Einsatz des Elecsys® Phospho-Tau- (181P) und Apolipoprotein-E4-Plasma-Prototyp-Assay erhöhte die Erkennung Amyloid-positiver Patienten.
- In der sekundären Phase-III-Präventionsstudie stieg die Erkennung von 12,3 % mit Liquor/PET auf 19,3 %.
- Das Pre-Screening machte mehr als 40 % späterer Screening-Untersuchungen überflüssig, z. B. kognitive Testbatterien, MRT- und PET/Liquor-Untersuchungen, ohne dabei viele Personen mit tatsächlich hohen Amyloid-Werten auszuschließen (negativer prädiktiver Wert: 98 %).



## **NfL**

### **Entwicklung eines Prototyps für einen Point-of-Care-Test mit FOPPR-Technologie für die ultrasensitive Erkennung von Neurofilament light (NfL) Chain im Plasma (AD/PD; ID 1418)**

Präsentiert von: Madison Honey (Niederlande)

- Der Prototyp des Fiber Optic Nanogold-linked Immunosorbent Assay (FONLISA) basierend auf Fiber-Optic-Partikel-Plasmon-Resonanz-Technologie zeigte die Machbarkeit der ultrasensitiven Messung von NfL in Ethylendiamintetraessigsäure-Plasma im Test mit Patienten mit AD gegenüber Kontrollpersonen.
- Vielversprechend für die Point-of-Care-Anwendung nach weiterer Optimierung zur Verbesserung der technischen Stabilität und analytischen Sensitivität.



## **GFAP**

### **Die Beziehung von Plasma-NfL, GFAP, A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 und p-tau 181 mit der synaptischen Dichte und den Kennzeichen von Alzheimer bei älteren Erwachsenen ohne Demenz (AD/PD; ID 124)**

Präsentiert von: Steffi De Meyer (Belgien)

- Ein höherer GFAP-Spiegel im Plasma war signifikant mit einer geringeren synaptischen Dichte assoziiert, was teilweise (20 %) durch eine Reduktion der Neurofibrillenbündel in limbischen Strukturen bedingt war. Diese Assoziation war unabhängig von der Amyloid-Last und es bestand keine Assoziation zwischen p-tau 181 und der synaptischen Dichte.

# Anti-Amyloid-Therapien

## Die wichtigsten Punkte:

- Überlegene Amyloid-Clearance mit Donanemab im Vergleich zu Aducanumab.
- Potenzial für verbesserte Outcomes mit frühzeitigerer Behandlung vor dem Auftreten kognitiver Symptome entsprechend der Indikation anhand niedriger bzw. hoher Tau-Spiegel.
- Die Verlängerung der Behandlung mit Lecanemab über 18 Monate hinaus ist in statistischen Modelle wirksam, allerdings mangelt es noch an klinischer Evidenz.
- Baseline-PET-Amyloid hat das Potenzial zur Vorhersage der Amyloid-Clearance.
- Kombinationstherapien basierend auf Anti-Amyloid-Medikamenten könnten die Zukunft sein.



## Donanemab

### TRAILBLAZER-ALZ 4: Donanemab im Vergleich zu Aducanumab: Ergebnisse nach 18 Monaten

*TRAILBLAZER-ALZ 4: Direkter Vergleich von Donanemab und Aducanumab hinsichtlich der Amyloid-Reduktion bei frühem, symptomatischem Alzheimer – Ergebnisse nach 18 Monaten (AD/PD; ID 2573)*

Präsentiert von: Stephen Salloway (USA)

- In Monat 18: Amyloid-Clearance ( $<24,1$  CL) bei 77,5 % der mit Donanemab behandelten Patienten im Vergleich zu 42,5 % der mit Aducanumab behandelten Patienten; signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ).
- Bei Patienten mit niedrigem bis mittlerem Baseline-Tau (Standardized Reuptake Value von Tau  $> 1,10$  und  $\leq 1,46$ ) erreichten 77,0 % der mit Donanemab behandelten Patienten eine Amyloid-Clearance, während dies bei 34,6 % der mit Aducanumab behandelten Patienten der Fall war; signifikanter Unterschied ( $p = 0,022$ ).
- Der Amyloid-Spiegel sank unter Donanemab-Behandlung im Mittel der kleinsten Quadrate um 86,3 Zentiloide gegenüber Baseline, was deutlich über den 72,8 Zentiloiden lag, die mit Aducanumab erreicht wurden.
- Geringere Raten während der Behandlung aufgetretener ARIA-E mit Donanemab: 23,9 % im Vergleich zu 34,8 %.

### TRAILBLAZER-ALZ – Analyse: Korrelationen zwischen Plasma-Biomarkern und Amyloid-Clearance

*Fortschritte unseres Verständnisses der Therapien zur Beseitigung von Amyloid-Plaques (AD/PD; ID 113)*

Präsentiert von: Mark Mintun (USA)

- Frühe Veränderungen der Amyloid-Clearance und Plasma-Biomarker korrelieren positiv. Allerdings können Plasma-Biomarker die Clearance aktuell nur begrenzt vorhersagen.
- Bei mit Donanemab behandelten Patienten wurde die Amyloid-Clearance in Woche 24 wie folgt vorhergesagt:
  - Durch p-tau 181 mit 64 % Genauigkeit
  - Durch p-tau 217 mit 66 % Genauigkeit
  - Durch GFAP mit 57 % Genauigkeit
  - Die Genauigkeit für alle 3 in Kombination lag bei 68 %.
- Und die Amyloid-Clearance in Woche 52:
  - Durch p-tau 181 mit 61 % Genauigkeit
  - Durch p-tau 217 mit 64 % Genauigkeit
  - Durch GFAP mit 60 % Genauigkeit
  - Die Genauigkeit für alle 3 in Kombination lag bei 66 %.
- Die Behandlung mit Donanemab verzögert den Verlust der Unabhängigkeit (CDR-SB = 11) um 37,3 Monate gegenüber Placebo bei Patienten mit niedrigem bis mittlerem tau-Wert und um 4,6 Monate bei Patienten mit hohem tau-Wert.

## TRAILBLAZER-ALZ 2 – Post-hoc-Analyse: Faktoren im Zusammenhang mit der Amyloid-Clearance (< 24,1 CL)

Baseline-Merkmale, die nach einer Donanemab-Behandlung mit dem Erreichen einer schnellen Amyloid-Plaque-Clearance assoziiert sind (AD/PD; ID 1274)

Präsentiert von: Sergey Shcherbinin (USA)

- Unter den 41 Baseline-Faktoren wurde für fünf eine Assoziation mit der Vorhersage der Amyloid-Clearance in Woche 24 identifiziert (Genauigkeit von 81 %):
  - Baseline-PET-Amyloid- und tau-Spiegel
  - Alter
  - Körpergewicht
  - APOE-4-Genotyp
- Der Baseline-Amyloid-Spiegel war mit einer Genauigkeit von 73 % der stärkste einzelne Prädiktor.
- Signifikante Odds-Ratios – TRAILBLAZER-ALZ 2:
  - Amyloid ( $\geq 118$  CL gegenüber  $< 86$  CL) = OR 0,12
  - Alter ( $\geq 76$  Jahre gegenüber  $< 70$  Jahren) = OR 4,85
  - PET-Tau ( $\geq 1,77$  gegenüber  $< 1,44$  CL) = OR 0,40
  - Körpergewicht ( $\geq 78$  kg gegenüber  $< 64$  kg) = OR 0,49
  - APOE 4 (homozygot gegenüber Nicht-Träger) = OR 0,37



## Lecanemab

### CLARITY AD: Verlängerungsphase

Lecanemab zur Behandlung von Alzheimer im Frühstadium: Wirksamkeitsergebnisse der Verlängerungsstudie von CLARITY AD (AD/PD; ID 2911)

Präsentiert von: Christopher Van Dyck (USA)

- Während der offenen Phase von Monat 18 bis 24 blieb der Unterschied zwischen den Krankheitsverläufen bei Patienten, die ursprünglich Lecanemab erhielten, im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, parallel und auch die signifikanten Unterschiede im Hinblick auf CDR-SB, ADAS-cog14 und ADCS MCI-ADL bestanden weiterhin.
- In einer historischen Kontrollgruppe (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), die der Population in der Studie CLARITY AD im Hinblick auf die demografischen Merkmale bei Baseline und die klinischen Merkmale entsprach, war der Krankheitsverlauf mit dem der Placebogruppe von CLARITY AD 18 Monate lang vergleichbar. Zwischen Monat 18 und 24 zeigte sich jedoch „eine Beschleunigung des Rückgangs“, während der Wechsel zu Lecanemab mit einer größeren Krankheitsstabilität verbunden war.

### Exploratorische Ergebnisse für die frühzeitigere Behandlung

- Nach 18 Monaten wiesen schätzungsweise 93,3 % der 42 Patienten mit niedrigem Baseline-Tau-PET ( $< 1,06$  SUVr) eine Amyloid-PET-Clearance auf ( $< 30$  Zentiloide), verglichen mit 56,9 % der 37 Patienten mit mittlerem bis hohem Tau-PET (1,06 bis  $> 2,91$  SUVr) und 71,8 % der 79 Patienten in der gesamten Tau-PET-Subpopulation.
- Dies deutet darauf hin, dass „Personen mit niedrigem Tau – d. h. in einem früheren pathogenetischen Stadium – klinische Stabilität oder Verbesserung zeigen“, was „die Frage aufwirft, ob Patienten in einem frühen pathogenetischen Stadium mehr profitieren könnten“.
- Die Analyse eines ähnlichen Krankheitsstadiums, basierend auf einem Amyloid-PET-Wert von  $< 60$  Zentiloide, in der gesamten Population der Studie CLARITY AD ergab einen geringeren Rückgang hinsichtlich CDR-SB, ADAS-cog14 und ADCS MCI-ADL nach 18 Monaten unter Lecanemab im Vergleich zu Placebo (51 %, 69 % und 72 %). Patienten könnten daher möglicherweise von der Anwendung von Lecanemab über 24 Monate weiter profitieren.

### Unterstudie zum Effekt der Tau-Akkumulation

Die Behandlung mit Lecanemab unterbricht die Tau-Akkumulation in verschiedenen Hirnregionen bei Alzheimer im Frühstadium (AD/PD; ID 2334)

Präsentiert von: Arnaud Charil (USA)

- Bei Baseline waren die Tau-Spiegel besonders in temporalen Hirnregionen hoch und sie waren bei den Personen höher, die ebenfalls einen erhöhten Amyloid-Spiegel aufwiesen.
- Ohne Behandlung war ein höherer Tau-PET-Wert bei Baseline im weiteren Krankheitsverlauf mit einer erhöhten Tau-Akkumulation in verschiedenen Hirnregionen assoziiert. Die Behandlung mit Lecanemab verlangsamte die Tau-Progression hingegen in den medialen temporalen Regionen im Vergleich zu Placebo.



## Sonstige Anti-Amyloid-Therapien

### GANTENERUMAB/SOLANEZUMAB

Effekte der Anti-Amyloid-beta-Behandlung in den Autopsie-Ergebnissen bei dominant vererbtem Alzheimer in den DIAN-TU-001-Studien mit Gantenerumab bzw. Solanezumab (AD/PD; ID 2556)

Präsentiert von: Charles Chen (USA)

- Vorläufige Autopsie-Ergebnisse aus der Studie zeigten, dass mit Gantenerumab behandelte Patienten im Vergleich zu unbehandelten/mit Placebo behandelten Patienten in 10 neuroanatomisch interessanten Regionen eine geringere Amyloid-beta-Aggregation aufwiesen, wobei es Evidenz für einen dosisabhängigen Effekt vorlag. Allerdings wurde keine vollständige Eliminierung erreicht.
- Teile der Tau-Pathologie, Mikroglia und Astrozyten blieben unbeeinflusst.

### ADUCANUMAB

Die Aducanumab-Behandlung moduliert die Aktivierung von Mikroglia in Abhängigkeit vom Geschlecht (AD/PD; ID 2524)

Präsentiert von: Lis De Weerd (Deutschland)

- Die Beseitigung von Amyloid-beta mit Aducanumab ist in Hirnen von APP-SAA-Triple-Knockout-Mäusen mit einer Reduktion der Mikroglia-Reaktion assoziiert (gemessen anhand von TREM2 und löslichem (s)TREM2).
- Der Nachweis einer Verbindung zwischen der Anti-Amyloid-Behandlung und der Immunzellenfunktion ist ein Schritt hin zu einem besseren Verständnis der Assoziation der Behandlung mit unerwünschten Wirkungen wie ARIA-H und ARIA-E.
- Die gleiche Assoziation konnte auch für sTREM2 im Liquor beobachtet werden, allerdings nur bei männlichen Mäusen.

### TRONTINEMAB

Schneller, dosisabhängiger Amyloid-Plaque-Abbau mit Trontinemab, einer neuartigen Antikörperentwicklung zur Alzheimer-Behandlung von brainshuttle™ (AD/PD; ID 2578)

Präsentiert von: Luka Kulic (Schweiz)

- Kohorte 3: Intravenöse Gabe von Trontinemab 1,8 mg/kg (n = 13) im Vergleich zu Placebo (n = 12) alle 4 Wochen.
- Mittlere Amyloid-PET-Reduktionen gegenüber Baseline (100 Zentiloide) von 60 Zentiloiden in Woche 12 und 91 Zentiloiden in Woche 28. In Woche 28 zeigten PET-Scans bei 8 Patienten, dass 75 % Amyloid-negativ waren ( $\leq 24$  Zentiloide).
- Kohorte 4: Eine Zwischenanalyse von 12 Patienten, die auf Trontinemab 3,6 mg/kg randomisiert wurden, zeigte eine Reduktion der mittleren Amyloid-PET um 98 Zentiloide in Woche 12 (119 Zentiloide bei Baseline) und 5 (63 %) von 8 Patienten waren Amyloid-negativ.
- Niedrige Inzidenz von ARIA-E und ARIA-H: 6,7 % insgesamt in Kohorte 3 und bisher keine in Kohorte 4.

