



简明摘要 2

AAIC 概要

我们在此总结了 2024 年阿尔茨海默病协会国际会议 (AAIC) 发布的关于新型生物标志物和抗淀粉样蛋白治疗的关键数据。





血浆生物标志物

要点:

潜在的临床应用:

- 临床筛查和选择适合治疗的患者。
- 疾病分期。
- 监测治疗反应。

考虑因素:

- 慢性肾病等合并症的潜在影响。
- 人种差异对水平和检测截断点的影响。
- 将临床相关检测标准化的必要性。
- 何时检测。



临床筛查用血液生物标志物

在初级医疗和二级医疗中前瞻性地使用阿尔茨海默病的血液生物标志物的评价 (摘要 ID: 88404)

演讲者: Oskar Hansson (瑞典)

检测的血浆生物标志物:

- 淀粉样蛋白概率评分 (APS) 2: 血浆淀粉样蛋白- β 42 与淀粉样蛋白- β 40 的比值 + 血浆磷酸化 (ρ)-tau217 与非 ρ -tau217 的比值。
- 只检测血浆 ρ -tau217 与非 ρ -tau217 的比值。

结果:

- 只检测血浆 ρ -tau217 比值的准确度与 APS2 相当。
- 初级医疗和二级医疗机构用这两种血浆生物标志物进行脑脊液 (CSF) 淀粉样蛋白病变和临床 AD 诊断时, 在单批次前瞻性分析中, 使用单个阈值和双阈值截断值时, 诊断准确度均约为 89%-92%。
- 阳性预测值和阴性预测值 (PPV 和 NPV) 分别为 86%-92% 和 90%-97%。
- 初级保健医生和痴呆症专家所做的标准护理诊断检查显示, 血液生物标志物得到显著改善。
- 基于 95% 特异性 (高风险) 和 95% 灵敏度 (低风险) 双阈值, “中间”患者的发生率较低: 初级医疗为 4%-13%, 二级医疗为 6%-11%。

1Florida 阿尔茨海默病研究中心 (ADRC) 使用血浆生物标志物筛查脑淀粉样蛋白的效果 (摘要 ID: 91578)

演讲者: Ranjan Duara (美国)

- 参与者的族裔 / 人种: 56% 西班牙裔和 96% 白人; 3% 黑人; 1% 其他。
- 检测的基于血液的生物标志物: 淀粉样蛋白- β 42/40 比值; ρ -tau217; 胶质纤维酸性蛋白 (GFAP); 和神经丝轻链蛋白 (NfL)。
- 在逻辑回归模型中, 使用约登指数 (Youden's index) 灵敏度和特异性截断值并考虑年龄和性别, 生物标志物、APOE 基因型和海马萎缩的组合以 “高准确度” 预测了淀粉样蛋白正电子发射断层扫描 (PET) 阳性。
- 单独检测血浆生物标志物 ρ -tau217 的表现最佳。

	AUC	灵敏度	特异性
APOE ϵ 4+, 海马萎缩+ (基础)	0.78	71%	76%
基础 + 所有血浆生物标志物	0.96	93%	87%
基础 + 淀粉样蛋白- β 42/40 比值	0.88	80%	82%
基础 + ρ -tau217	0.94	92%	84%
ρ -tau217	0.92	85%	89%
淀粉样蛋白- β 42/40 比值	0.82	77%	81%
淀粉样蛋白- β 42/40 比值 + ρ -tau217	0.94	93%	85%

缩略语: AUC: 受试者工作特征曲线下面积; APOE: 载脂蛋白 E。



减少额外检测需求

在认知未受损参与者中使用血浆 p-tau217 作为检测淀粉样蛋白 PET 阳性的预筛查方法：一项多中心研究（摘要 ID：85773）

演讲者：Gemma Salvadó（瑞典）

- 截断值：特异性 90.0%、95.0%、97.5%。
- 经年龄和 APOE 状态校正后的结果：

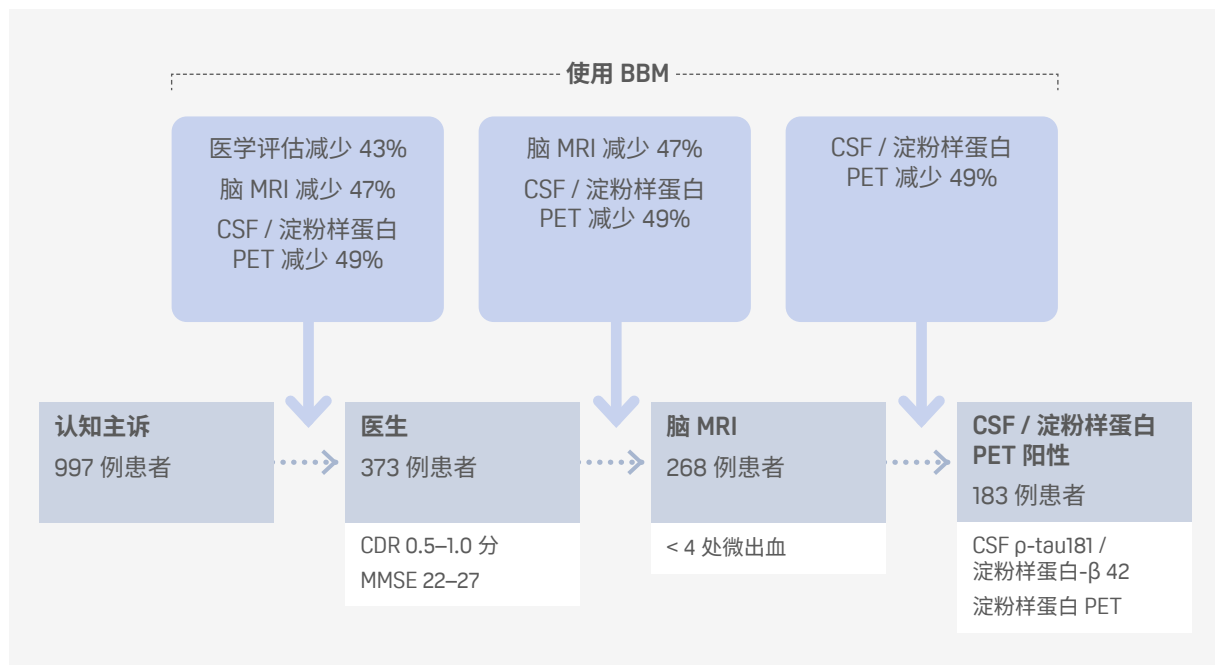
	仅 p-tau217	随后在 p-tau217 阳性患者中进行 CSF 淀粉样蛋白-β 42/40 检测
阳性预测值	72.9–81.2%	90.8–95.3% ↑
阴性预测值	82.5–86.2%	82.8–86.7%
准确度	82.4–83.8%	84.0–87.3% ↑
淀粉样蛋白总阳性率	10.9–18.1%	9.3–14.3% ↓
同时评估为 p-tau217 和 CSF 阳性的概率	–	79.4–85.2%

- Salvadó 称：“血浆 p-tau217 可用于在临床试验中对临床前 AD 进行预筛查，可作为单独的生物标志物使用，或在 CSF 生物标志物检测（使其需求降低约 80%–90%）之前作为第一步检测，具体取决于确定为 Aβ-PET 阳性所需的程度。”

在记忆门诊使用基于血液的生物标志物全套检测阿尔茨海默病以确定是否有资格接受疾病修正治疗：三个情景（摘要 ID：91700）

演讲者：Sinthujah Vigneswaran（荷兰）

- 在标准诊断轨迹的不同阶段使用基于血液的生物标志物（BBM）能提高诊断过程的效率，无需额外检测，从而降低成本。
- 根据约登指数 92% 特异性截断值，经 p-tau217 检出淀粉样蛋白阳性的灵敏度为 86%，特异性为 87%，假阳性率和假阴性率分别为 7% 和 32%。



缩略语：CDR：临床痴呆评定量表；CSF：脑脊液；MMSE：简易智力状态检查；MRI：磁共振成像；PET：正电子发射断层扫描。



基于血液的生物标志物与 PET 的可互换性

用于识别有阿尔茨海默病病理的患者的基于血液的生物标志物与淀粉样蛋白 PET 的可互换性评价 (摘要 ID: 91465)

演讲者: Samantha Burnham (美国)

检测的血浆生物标志物:

- PrecivityAD[®], 其结合淀粉样蛋白-β 42/40 水平、APOE ε4 和年龄。
- p-tau217。

血浆分层:

- 淀粉样蛋白-β 42/40: 无淀粉样蛋白斑块、有淀粉样蛋白斑块或处于中间。
- p-tau217: 阴性、阳性或不确定。

排除中间患者 (PrecivityAD[®]: 14.0%; p-tau217: 18.6%) 后的结果:

	PrecivityAD [®]	p-tau217
纳入淀粉样蛋白 PET 目检阅片也呈阳性 (PPV) 的患者	86%	88%
排除淀粉样蛋白 PET 目检阅片也呈阴性 (NPV) 的患者	78%	92% ↑
与淀粉样蛋白 PET 目检阅片一致的总体百分比	81%	90% ↑

- 两种基于血浆的生物标志物均符合截断值为 37 centiloids (CL)、用于选择有淀粉样蛋白病理的患者时不劣于淀粉样蛋白 PET 的标准。
- Burnham 称: “结果支持这一假设, 即血液生物标志物可与淀粉样蛋白 PET 标准互换, 用于选择适合新型淀粉样蛋白靶向治疗并能从中获益的患者。”

真实世界群体中阿尔茨海默病的淀粉样蛋白-β 42/40、%p-tau217、181 和 205 比值以及 MTBR-243 血液检查: SEABIRD 和 BioFINDER2 的结果 (摘要 ID: 88405)

演讲者: Randall Bateman (美国)

- 血浆微管结合区 (MTBR)-tau243 对于 tau-PET 阳性具有良好的诊断准确度, 与晚期 Braak 区域中的 tau-PET 密切相关, 在有无淀粉样蛋白-β 阳性的患者中一致。

对 tau-PET 阳性进行分类的血浆生物标志物 AUC

	所有参与者 n = 108	淀粉样蛋白-β 阳性参与者 n = 51
MTBR-tau243	1.00	0.98
p-tau217 / tau217 比值	0.98	0.87
p-tau217 浓度	0.98	0.89
MTBR-tau243 与 tau-PET Braak I-VI 相关性的 Spearman 相关性 (95% CI)		
Braak I-VI (总体)	0.87	0.86
Braak I-II	0.89	0.54
Braak III-IV	0.89	0.79
Braak V-VI	0.85	0.86

AUC: 受试者工作特征曲线下面积

- 在所有患者 (Rho = -0.82 vs -0.69) 和有淀粉样蛋白斑块的患者 (Rho = -0.54 vs -0.53) 中, tau PET 与简易智力状态检查 (MMSE) 评分的相关性与 MTBR-tau243 相似。



基于血液的生物标志物 | 比较性研究

淀粉样蛋白病理的主要血液检查的头对头评价 (摘要 ID: 95506)

演讲者: Kellen Petersen (美国)

采用逻辑回归模型预测使用基于血液的生物标志物根据 AUC 分析预测淀粉样蛋白 PET 阳性 (> 20 CL) 这一方法的准确度, 并使用 DeLong 检验进行对比。

平台	模型	AUC
C2N Precivity™	p-tau217 比值* + 淀粉样蛋白-β 42/40	0.929 ★
	ρ-tau217 比值	0.927
	ρ-tau217 + 淀粉样蛋白-β 42/40	0.921
	ρ-tau217	0.916
	淀粉样蛋白-β 42/40	0.751
Fujirebio Lumipulse®	p-tau217 + 淀粉样蛋白-β 42/40	0.911
	ρ-tau217	0.896
	淀粉样蛋白-β 42/40	0.787
AlzPath Simoa®	ρ-tau217	0.885
Janssen Simoa®	ρ-tau217	0.882
Roche Elecsys®	ρ-tau181 + 淀粉样蛋白-β 42/40 + GFAP + NfL	0.677–0.873
	ρ-tau181 + 淀粉样蛋白-β 42/40 + NfL	
	ρ-tau181 + 淀粉样蛋白-β 42/40	
	ρ-tau181	
	淀粉样蛋白-β 42/40	
	GFAP	
	NfL	
Quanterix Simoa®	ρ-tau181 + 淀粉样蛋白-β 42/40 + GFAP + NfL	0.670–0.808
	ρ-tau181 + 淀粉样蛋白-β 42/40 + NfL	
	ρ-tau181 + 淀粉样蛋白-β 42/40	
	ρ-tau181	
	淀粉样蛋白-β 42/40	
	GFAP	
	NfL	

AUC: 受试者工作特征曲线下面积; GFAP: 胶质纤维酸性蛋白;

NfL: 神经丝轻链蛋白

*p-tau217 比值 (ρ-tau217 / 非 ρ-tau217)



预测认知能力下降和疾病阶段

用于预测认知未受损个体将来出现认知能力下降的血浆 p-tau217 和 tau-PET 的头对头比较 (摘要 ID: 90966)

演讲者: Rik Ossenkoppele (荷兰; 瑞典)

血浆 p-tau217 预测简易智力状态检查 (MMSE) 和改良的临床前阿尔茨海默病认知综合评分 (mPACC) 显示的认知能力下降。

最佳预测模型:

- MMSE: 血浆 p-tau217 + 颞叶新皮质 (neoT) 摄取的 tau-PET (测量间隔不到一年)。
- mPACC: 血浆 p-tau217 + 内侧颞叶 (MTL) 摄取的 tau-PET (测量间隔不到一年)。

	MMSE 显示认知能力下降	mPACC 显示认知能力下降
血浆 p-tau217	$R^2 = 0.14$	$R^2 = 0.30$
MTL tau-PET	$R^2 = 0.17$	$R^2 = 0.32$
NeoT tau-PET	$R^2 = 0.21$	$R^2 = 0.31$

血浆 tau 生物标志物用于阿尔茨海默病分期 (摘要 ID: 88408)

演讲者: Laia Montoliu-Gaya (瑞典)

- 根据对 BioFINDER-2 队列中参与者的 553 份血浆样本进行 6 种磷酸化和 6 种非磷酸化 tau 肽定量后 4 种血浆 tau 肽 (p-tau217、p-tau205、ON CNS-特异性 tau 和 tau 212-221) 的阳性率拟定的五步疾病分期模型。
- 将该模型与早期内侧颞叶 (MTL) 和中间颞叶新皮质 (neoT) 区域的淀粉样蛋白 (A) 和 tau (T) PET 状态以及 PET 阶段进行了比较。

血浆阶段	A/T 状态			PET 阶段		
	A- T-	A+ T-	A+ T+	MTL+ neoT-	MTL+ neoT+	MTL+ neoT++
阶段 1: 所有生物标志物均为阴性	80.8%	19.2%	-	-	-	-
阶段 2: p-tau217 阳性	3.4%	40.9%	55.7%	22.6%	22.6%	31.0%
阶段 3-4: p-tau217、p-tau205 和 ON CNS-特异性 tau 阳性	-	-	100%	-	83.3-86.7%	
阶段 5: p-tau 217、p-tau205、ON CNS-特异性 tau 和 tau 212-221 阳性	-	-	100%	-	-	100%

- Montoliu-Gaya 称: “我们的数据支持使用体液生物标志物对 AD 进行分期这一想法。”

使用血浆生物标志物预测阿尔茨海默病基于 PET 的淀粉样蛋白和 tau 病理分期 (摘要 ID: 90581)

演讲者: Kim Han-Kyeol (韩国)

血浆 p-tau217 与非 p-tau217 比值用于预测 Thal 分期和 Braak 分期 (通过 PET 测量) 优于 p-tau217 和淀粉样蛋白-β 42 与淀粉样蛋白-β 40 比值, 早期预测尤为明显。

血浆 p-tau217 / 非 p-tau217 比值的 AUC 为:

- 0.965 (预测 Thal I-II 期)
- 0.848 (预测 Thal ≥ III 期)
- 0.864 (预测 Braak I-II 期)
- 0.925 (预测 Braak III-IV 期)
- 0.889 (预测 Braak V-VI 期)

中年到晚年阿尔茨海默病病理的基于血液的生物标志物变化和神经退行性病变以及与脑淀粉样蛋白沉积的相关性：ARIC-PET 研究（摘要 ID：91307）

演讲者：Priya Palta（美国）

在中年（平均年龄为 58.5 岁）或晚年（平均年龄为 76.2 岁）测量了血浆生物标志物。

检测的生物标志物：

- 淀粉样蛋白- β 42 与淀粉样蛋白- β 40 比值
- 磷酸化 (ρ)-tau181
- 神经丝轻链蛋白 (NfL)
- 胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)

中年血浆生物标志物：中年测量的所有生物标志物均不能预测晚年 PET 淀粉样蛋白阳性（定义为总体皮质标准化摄取值比值大于 1.2，19.3 年 [中位数] 后）。

晚年血浆生物标志物：1.6 年（中位数）前测量的以下指标与晚年 PET 淀粉样蛋白阳性显著相关：

- 淀粉样蛋白- β 40/42 比值：比值比 = 2.12
- ρ -tau181：比值比 = 1.76
- GFAP：比值比 = 1.72

抗淀粉样蛋白治疗

要点:

- 1 建议限制 12 个月后多奈单抗的给药时长，最好通过 PET 扫描目检阴性进行指导，而不依据 tau 水平。
- 2 生物标志物数据在内的证据支持及早使用仑卡奈单抗，并且能持续获益 3 年。



多奈单抗

TRAILBLAZER-ALZ 2 的见解（多奈单抗）：潜在临床转化（开发主题会议）

临床疗效

演讲者：Jennifer Zimmer（美国）

- 76 周时，临床痴呆评定量表 - 总体评分 (CDR-GS; 每 3 个月测量一次) 评估显示，多奈单抗使得阿尔茨海默病 (AD) 进展到下一阶段的风险显著降低 37%。
- 76 周时，进展到中度 AD (CDR-GS \geq 2 分) 的患者百分比显著减少 50%。
- tau 群体内的疗效一致：tau 为中低水平和高水平的患者发生疾病进展的风险分别显著降低 39% 和 38%。
- 疾病相关生物标志物（淀粉样蛋白 PET、p-tau217 和胶质纤维酸性蛋白 [GFAP]）有所下降，与使用多奈单抗的表现一致，并且在无 tau 水平 / tau 水平极低、中低水平和高水平的群体中一致。
- 亚组（包括西班牙裔 / 拉丁裔参与者）间的疗效一致。

ARIA 风险可控

演讲者：Alessandro Biffi（美国）

- 在接受多奈单抗治疗的患者中，24% 的患者出现淀粉样蛋白相关成像异常 - 水肿 / 渗出 (ARIA-E)，其中 18% 的患者无症状，6% 的患者有症状。
- 在接受多奈单抗治疗的患者中，1.5% 的患者发生严重 ARIA-E 事件，导致 3 例 (0.4%) 患者死亡。
- 载脂蛋白 (APO)E ϵ 4 纯合子的 ARIA-E 发生率最高 (40.6 vs 15.7% [非携带者])。
- 大多数患者只发生过一次 ARIA-E。68% 的患者重新给药，70% 的患者没有复发。
- ARIA-E 复发往往无症状且为轻度至中度。
- 主要风险因素为：
 - APOE ϵ 4 基因型。
 - 基线微出血数量。
 - 基线时存在皮质表面铁沉积症。
- 风险管理建议：
 - 在治疗前识别风险较高的患者。
 - 遵循 MRI 监测计划。
 - 视需要滴定、中断或终止治疗。
 - 使用皮质类固醇治疗严重或有症状的 ARIA。

限制给药时长

演讲者：Emily Collins（美国）

- 在符合完成给药标准的患者中，淀粉样蛋白水平仍然较低，再蓄积率为 2.8 centiloids (CL) / 年。
- 转为安慰剂的平均时间为 47 周，此后治疗组间的差异持续扩大。
- 三分之二的患者在 12 个月时的淀粉样蛋白 PET 水平低于 24.1 CL，与 PET 扫描目检阴性一致，可用于协助确定何时停止治疗。
- 基线淀粉样蛋白水平越低，预计淀粉样蛋白 PET 能尽早降低至低于 24.1 CL。
- 血浆 p-tau 不足以准确地确定多奈单抗能清除淀粉样蛋白，因为淀粉样蛋白清除后，该指标仍能反映 tau 病理。



仑卡奈单抗

有证据表明长期接受仑卡奈单抗治疗能持续获益吗？源自长期疗效、安全性和生物标志物数据的获益 / 风险更新（摘要 ID：92094）

演讲者：Christopher van Dyck（美国）

仑卡奈单抗的疗效持续 3 年的证据：

- 36 个月时，临床痴呆评定量表 - 各项之和 (CDR-SB) 评分较基线的平均变化为 3.09 分，而 18 个月时的平均变化为 1.20 分。
- 这一结果表明：相对于 ADNI 研究的匹配历史对照，CDR-SB 显示出 0.95 分的显著差异，超过了 18 个月时相较于安慰组的 0.45 分的差异，此外，进展至疾病下一个阶段的风险减少 30%。

低 tau 和淀粉样蛋白组尤为明显，支持早期使用仑卡奈单抗：

- 在基线时无 tau PET 或 tau PET 较低（标准化摄取比值 [SUVR] < 1.06）的 58 例患者中，36 个月时，59% 的患者的 CDR-SB 评分未下降，51% 的患者的 CDR-SB 评分有所改善。
- 在基线时淀粉样蛋白 PET 较低 (< 60 CL) 的 151 例患者中，46% 的患者的 CDR-SB 评分未下降，33% 的患者的 CDR-SB 评分有所改善。

血浆生物标志物数据支持持续使用仑卡奈单抗：

- 在 18 个月时开始接受仑卡奈单抗治疗的患者中，3 个月内淀粉样蛋白 PET 和血浆淀粉样蛋白-β 42/40 比值有所改善。
- 尽管在 18 个月时大约 70% 的患者为淀粉样蛋白阴性 (< 30 CL)，18 个月至第 36 个月持续治疗仍有获益。
- 在接受仑卡奈单抗治疗的头 18 个月内，血浆 p-tau217 水平下降，但安慰剂组有所升高。
- 仑卡奈单抗治疗 18 个月后，与安慰剂相比，CSF MTBR-tau243 减慢了 44%。

长期治疗的 ARIA 风险低

- 在核心研究和扩展阶段的仑卡奈单抗治疗组，经暴露量校正的淀粉样蛋白相关成像异常 - 水肿 / 渗出 (ARIA-E) 发生率为 6.8/100 人年，而只有核心研究时，发生率为 9.6/100 人年。
- ARIA-E 主要发生在治疗头 6 个月期间，之后病例较少且发生率与安慰剂组相似。
- ARIA 与长期进展加速无关。

最新临床药理学数据和建模如何支持仑卡奈单抗持续给药? (摘要 ID: 92091)

演讲者: Larisa Reyderman (美国)

研究 201: 31 例早期阿尔茨海默病患者在治疗 18 个月后停止仑卡奈单抗治疗 (10 mg/kg, 每 2 周一次), 平均 2 年后恢复治疗。

- 仑卡奈单抗的双重作用机制表明其不仅能清除斑块, 还能靶向剧毒原纤维, 在淀粉样蛋白清除后, 原纤维持续形成并引起阿尔茨海默病病理。

研究 201 中仑卡奈单抗治疗中断导致:

- 淀粉样蛋白 PET 再蓄积 21%。
- 淀粉样蛋白- β 42/40 比值恶化 47%。
- 胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 再蓄积 30%。
- ρ -tau181 再蓄积 24%。
- ρ -tau217 再蓄积 13%。


药代动力学和药效学建模表明, 仑卡奈单抗疗效丧失一半:

- 6 个月后, 淀粉样蛋白- β 42/40 比值。
- 12.1 年内, 淀粉样蛋白 PET。
- 1.6 年内, ρ -tau181。
- 1.7 年内, GFAP。

在 18 个月或 24 个月开始每月一次用药 10 mg/kg 维持剂量的仑卡奈单抗足以防止淀粉样蛋白的再蓄积和血浆生物标志物恶化。

- 根据测量淀粉样蛋白 PET 和 CDR-SB 得到的临床结果, 维持剂量的效果与每 2 周给药一次持续 4 年的效果相当。



 早间快讯

 播客

 简讯

 专家对话

 简明摘要

 小测试