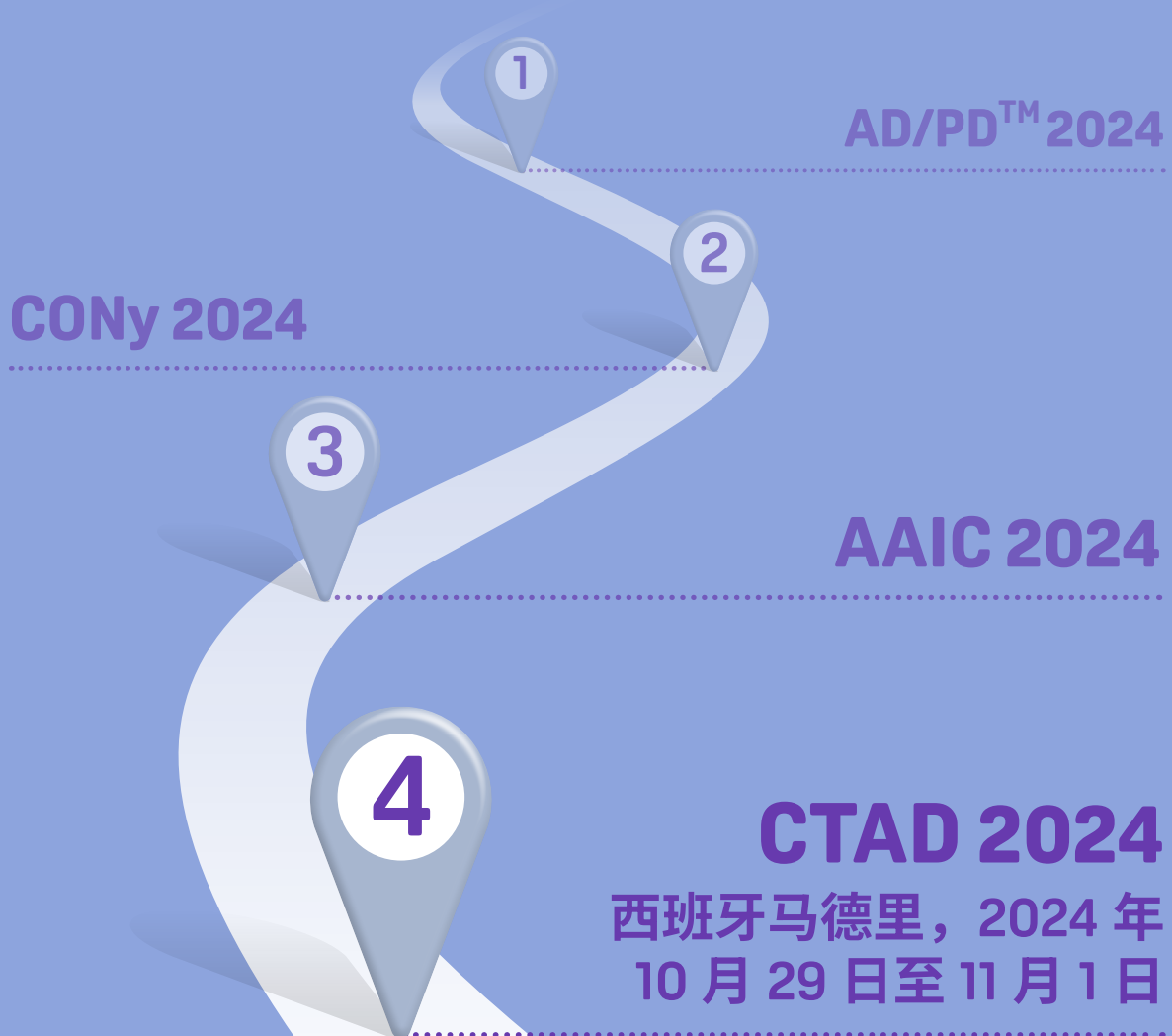




简明摘要 3

CTAD 概要

我们在此总结了 2024 年阿尔茨海默病临床试验会议 (CTAD) 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。





临床试验的筛选

要点：

- p-tau217 比值是可降低所有人种和种族群体的淀粉样蛋白-β 正电子发射断层扫描（PET）筛选失败率的合适生物标志物。
- 血浆合格率较低表明代表性不足的人种和种族群体的淀粉样蛋白异常患病率有差异，导致他们在抗淀粉样蛋白治疗试验中的代表性不足。
- Tau PET 是与认知能力密切相关的一个良好试验终点。



AHEAD 3-45 研究

AHEAD 3-45 研究：一项临床前 AD 试验的新筛选流程的设计和结果（摘要：LBS1）

AHEAD 3-45 研究包括两项姐妹试验：

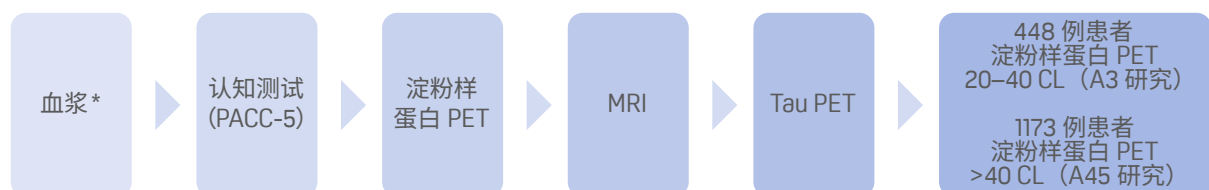
- A3 是在有中等淀粉样蛋白-β PET（20–40 centiloids [CL]）的无认知障碍个体中比较静脉给药仑卡奈单抗（5 mg/kg 滴定，随后每月一次 10 mg/kg，持续 208 周）和安慰剂的为期 4 年的 II 期试验。试验的目的是在 4 年期间预防认知能力下降（临床前阿尔茨海默病认知综合评分 5 [PACC-5]）。
- A45 是在淀粉样蛋白-β PET 阳性（≥40 CL）的无认知障碍个体中比较静脉给药仑卡奈单抗（5 mg/kg，每 2 周一次，持续 6 周；随后 10 mg/kg，每 2 周一次，持续 86 周；然后每月一次，持续 120 周）和安慰剂的为期 4 年的 III 期试验。试验的目的是延缓淀粉样蛋白-β 蓄积（淀粉样蛋白 PET 和 tau PET）。

刚刚完成筛选期。

AHEAD 3-45 研究中进行的血浆生物标志物、淀粉样蛋白和 tau PET 成像筛选（演讲 2）

演讲者：Reisa Sperling（美国）

- A3 和 A45 的筛选流程：



*首先进行淀粉样蛋白-β 42/40 比值加上年龄和载脂蛋白（APO）E ε4 基因型的水浆检查，随后于 2023 年春季加测了磷酸化（p）-tau217 与非 p-tau217 的比值。

结果

- 纳入淀粉样蛋白-β 42/40 比值的水浆检查使预测大于 11 CL 的淀粉样蛋白 PET 失败率从约 75% 下降至约 55%。
- 加测 p-tau217 比值使预测大于 18 CL 的淀粉样蛋白 PET 失败率进一步下降至约 40%–45%。
- 对于淀粉样蛋白 PET 大于 20 CL 的资格，水浆 p-tau217 比值的受试者工作特征曲线下面积达到 0.95。
- 使用全水浆检测模型的水浆检查使预测大于 40 CL 的淀粉样蛋白 PET 失败率下降至 25%。
- A45 研究参与者的内侧颞叶和新皮质 tau PET 高于 A3 研究参与者。
- Tau PET 与 PACC-5 评定的认知能力密切相关。

Sperling 称：“p-tau217 比值早期升高可能对于旨在预防日后淀粉样蛋白阳性的更早期干预性试验有用。”“A3 和 A45 的研究结果支持 tau PET 作为关键终点，用作成像、生物标志物和认知能力之间的潜在桥接结果。”

临床前 AD 试验中血浆 p-tau217 生物标志物合格率的人种和种族差异（演讲 3）

演讲者：Doris Molina Henry

- 了解在代表性不足的不同人种和种族群体中，在加测 p-tau 217 比值的时间窗内，血浆生物标志物算法检测淀粉样蛋白 PET 合格（大于 18 CL）的能力。

结果

- 与非西班牙裔白人成人相比，所有人种和种族代表性不足的群体的血浆合格率均较低。
- 不同人种 / 种族群体中，血浆合格的参与者中的 PET 合格率相当，无显著性差异。

人种 / 种族群体	数量	血浆合格率	血浆合格的患者中也是 PET 合格的患者比例 (%)
非西班牙裔白人	4832	27%	71%
西班牙裔白人	877	19%	63%
西班牙裔黑人	62	11%	75%
非西班牙裔亚洲人	155	15%	50%
非西班牙裔黑人	511	19%	68%

Henry 称：“血浆合格率较低表明这些群体的淀粉样蛋白异常患病率有差异 [……] 表明人种和种族代表性不足的群体中个体的淀粉样蛋白水平较低，导致他们在抗淀粉样蛋白试验中的代表性不足。”

她补充道：“群体间的 PET 合格率相同，支持相同的血浆预测算法在不同人种和种族群体中得到适当应用。”

“这表明 [……] 其他因素可以解释淀粉样蛋白患病率较低的人种和种族代表性不足的群体中个体的痴呆风险较高的情况。”



生物标志物和 AD 诊断

要点:

- β -突触核蛋白可能代表阿尔茨海默病 (AD) 的一种基于血液的新型突触生物标志物。
- 临床痴呆评定量表 - 各项之和增加每 0.5 单位花费的时间可能有助于评价治疗反应。
- 多分析物血液生物标志物检测可能辅助诊断决策。
- 需要解决淀粉样蛋白正电子发射断层扫描 (PET) 阳性和诊断时临床分期的人种 / 种族差异, 以改善接受治疗的机会。
- 需要制定策略, 促进在有合并医学疾病 (如慢性肾病) 背景的情况下解读 p-tau217 的表现。
- 基于血液的生物标志物发挥的不同作用可能为 AD 的逐步诊断方法奠定基础。
- 当脑脊液 (CSF) 和 PET 测量指标在淀粉样蛋白- β 阳性方面的结果不同时, 建议在推荐接受抗淀粉样蛋白治疗前进行进一步检测。



血液 β -突触核蛋白

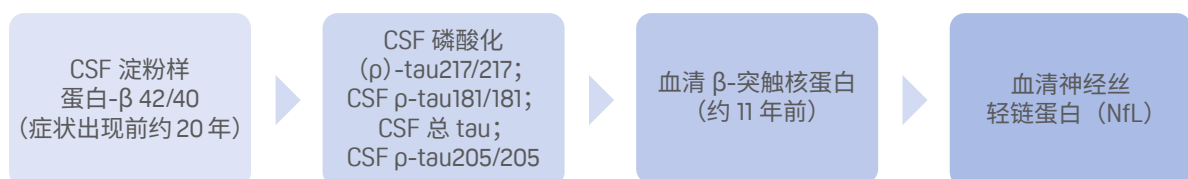
突触血液标志物 β -突触核蛋白在患有常染色体显性遗传阿尔茨海默病的无症状个体中的早期升高 (摘要 ID: OC14)

演讲者: Patrick Oeckl (德国)

- 使用免疫沉淀质谱法, 对显性遗传阿尔茨海默病网络 (DIAN) 研究中 178 例患者的血样进行了突触前蛋白 β -突触核蛋白定量。
- 纳入了 31 例有症状突变携带者, 78 例无症状突变携带者和 69 例不携带突变的无认知障碍的患者。

结果

- 患有常染色体显性遗传 AD 的无症状患者的 β -突触核蛋白水平显著高于无认知障碍的个体, 有症状患者的 β -突触核蛋白水平最高。
- 在突变携带者中, 在症状出现前约 11 年时, 血液 β -突触核蛋白水平开始升高。
- 突变携带者和不携带突变的患者的体液生物标志物水平出现显著差异的排名, 按最早到最晚的顺序排列:



CSF: 脑脊液

- 血清 β -突触核蛋白轨迹早于认知障碍、脑萎缩和低代谢的成像测量指标。
- 血清 β -突触核蛋白预测淀粉样蛋白- β 阳性的能力中等 (受试者工作特征曲线下面积为 0.75)。
- 血清 β -突触核蛋白与认知障碍显著相关。

Oeckl 称, 血液 β -突触核蛋白可作为“诊断、预后 [和] 药物开发的易于检测的突触标志物。”



进展生物标志物

CDR-SB 的临床进展：DIAN 和 ADNI 队列中各水平的停留时间（摘要：OC19）

演讲者：Wang Guoqiao（美国）

- 在两个队列（DIAN [常染色体显性遗传 AD] 和 ADNI [散发性 AD]）中，使用疾病进展的随机效应模型检查了患者在进展至下一水平前在临床痴呆评定量表 - 各项之和（CDR-SB）中增加每 0.5 单位花费的时间，即停留时间。

结果

- 常染色体显性遗传 AD：CDR-SB ≥ 3 分时，每 0.5 单位 CDR-SB 的停留时间 ≤ 0.5 年。
- 散发性 AD：CDR-SB ≥ 3.5 分时，每 0.5 单位 CDR-SB 的停留时间 ≤ 0.5 年。
- CDR-SB 评分从 0.5 分增加至 3.5 分时的停留时间：常染色体显性遗传 AD：平均 6.5 年；散发性 AD：平均 5.6 年，相差约 0.9 年。

使用停留时间可以计算仑卡奈单抗 Clarity AD 试验中处于开放性扩展阶段的患者的治疗效果，示例如下：

- 基线 CDR-SB 评分为 3.17 分时，估计安慰剂治疗患者降低 3.09 分需要 2.3 年时间，而接受仑卡奈单抗治疗的患者需要 3.0 年时间，从而疾病进展延缓 0.7 年。

Wang 称，CDR-SB 中每 0.5 单位水平的停留时间“可能为解读和评价治疗效果提供另一种标准化方法。”

CSF 和 PET 测定的脑淀粉样蛋白水平升高差异及其预后意义（摘要：LB10）

演讲者：David Knopman（美国）

- 在 ADNI 队列有轻度认知障碍的 587 例参与者中评估了淀粉样蛋白- β 阳性的 CSF 和 PET 测量结果不一致的情况下认知能力下降的情况。

结果

- 检测结果不一致不常见，发生率约为 5%。
- CSF 和 PET 淀粉样蛋白检测均为阴性的患者与检测结果不一致（其中一项为阴性）的患者在基线时的认知能力相似，并且认知能力优于两项测量指标检测均为阳性的患者。
- 对于 CSF 淀粉样蛋白检测阳性但 PET 淀粉样蛋白检测阴性的患者，CSF p-tau / 淀粉样蛋白- β 比值显著低于两项测量指标检测均为阳性的患者。
- 中位时间为 4 年的随访期间，不同于两项测量指标检测均为阳性的患者，检测结果不一致的患者的雷伊听觉言语学习测验 1-6 的得分总和或临床痴呆评定量表 - 各项之和评分并未显著下降。
- 仅两项测量指标检测均为阳性的患者在随访期间的痴呆发病率显著增加（17.3/100 人年），而两项测量指标检测均为阴性或结果不一致的患者的发病率相似（范围：1.9–3.0/100 人年）。

Knopman 称，“鉴于有 MCI CSF 阳性 / PET 阴性模式的患者并未出现群体下降，在建议他们接受抗淀粉样蛋白单克隆抗体治疗之前，应获得疾病进展可能性的其他证据。”



多分析物血液生物标志物检测

多分析物血液生物标志物检测对评价认知障碍的影响的评价：QUIP II 临床效用研究的结果 (摘要：0C32)

演讲者：Joel Braunstein（美国）

- 对 12 名临床医生治疗 203 例有认知障碍的患者的情况进行了调查，以评估 PrecivityAD2（C2N Diagnostics，美国密苏里州圣路易斯）在临床管理和决策中的应用。
- 血液检查对淀粉样蛋白- β 42 和 40 以及 p-tau217 和非 p-tau217 的血浆水平进行定量，得到淀粉样蛋白概率评分（APS）2，范围为 0–100 分，得分 0–47 分表明结果为阴性，淀粉样蛋白阳性的可能性低，得分 48–100 分表明结果为阳性，淀粉样蛋白阳性的可能性高。

结果

- 51% 的患者检出阴性。
- 99% 与预期应用一致。
- 75% 的 AD 诊断确定性、药物治疗或进一步的脑淀粉样蛋白评价有变化。
- 使用血液检查前，APS2 结果与临床医生报告的 AD 概率的相关性低，使用血液检查后，APS2 结果与临床医生报告的 AD 概率密切相关。
- 对于阴性患者，临床医生报告的 AD 概率从使用血液检查前的 53% 降低至 11%。对于阳性患者，临床医生报告的 AD 概率从使用血液检查前的 65% 增加至 93%。
- 在阴性患者中，使用血液检查前开具的 AD 药物处方量较使用血液检查后显著减少。在阳性患者中，使用血液检查前开具的 AD 药物处方量较使用血液检查后显著增加。
- 阴性患者的额外脑淀粉样蛋白检测减少 70%，阳性患者减少 26%。

Braunstein 称：“我们认为 [……] PrecivityAD2™ 血液检查使得对接受认知障碍评估的患者制定关于 AD 诊断确定性、药物治疗管理和额外淀粉样蛋白评价的决策发生有临床意义的变化。”



根据人种 / 种族列出的生物标志物结果

按人种 / 种族列出的淀粉样蛋白 PET 结果和健康的社会决定因素的差异：新 IDEAS 研究的结果 (摘要：0C08)

演讲者：Gil Rabinovici（美国）

- 在患有轻度认知障碍（MCI；64%）或痴呆（37%）的 4845 例新 IDEAS 研究参与者中比较了淀粉样蛋白 PET 阳性率、临床分期和健康的社会决定因素，其中 21% 的患者自认是黑人 / 非裔美国人（BAA），18% 的患者自认是拉丁裔 / 西班牙裔（LAT），61% 的患者自认是其他人种或种族（NBL）。

结果

BAA 和 LA 组：

- 淀粉样蛋白 PET 阳性率相比 NBL 组显著降低 28%，阳性率分别为 60.7%、60.8% 和 68.2%；
- 更可能患有血管性合并症，如高血压（73.3% 和 61.5% vs 54.3%）和糖尿病（29.9% 和 29.8% vs 16.3%）；
- 相对于 MCI，比 NBL 组更可能出现痴呆，发生率分别为 47.4%、43.5% 和 30.5%；
- 更可能有非典型表现，因此更难诊断（36.0% 和 35.55% vs 26.6%）；
- 通常基线的平均简易智力状态检查评分更可能低于 NBL 组（21 和 21 vs 25 分）。

Rabinovici 称：“解决这些可改变的差异对于促进平等获得接受护理的机会和实施痴呆预防策略至关重要。”

血浆 p-tau217 在非裔美国人队列中的表现：中年非裔美国人对抗阿尔茨海默病的研究结果 (摘要：0C13)

演讲者：Gilda Ennis (美国)

- 在 AA-FAIM 队列中确认是非西班牙裔黑人或非裔美国人的 233 例无认知障碍成人中评估了血浆 p-tau217 用于检测淀粉样蛋白 PET 阳性的准确度，这些人至少有以下一种合并症：肾功能受损、心血管疾病、高血压、糖尿病或肥胖。

结果

- 血浆 p-tau217 水平较高与轻度（估计肾小球滤过率 [eGFR] <90 mL/min/1.73 m²）和中度至重度（eGFR <60 mL/min/1.73 m²）肾功能受损以及心血管疾病（心肌梗死、卒中或充血性心力衰竭）显著相关。
- 38 例和 64 例个体的少量样本的淀粉样蛋白负担不能分别解释这两种关联。
- 在控制年龄和性别后，患有 1 级或 2 级高血压、糖尿病或肥胖的患者的血浆 p-tau217 水平并未显著增加。
- 截断点为 0.35 pg/mL 时，血浆 p-tau217 用于检测 AA-FAIM 队列 65 例患者的淀粉样蛋白 PET 阳性的准确度为 90%，灵敏度为 94%，特异性为 80%（阿尔茨海默病全球 CEO 倡议建议，初级医疗使用基于血液的生物标志物的灵敏度和特异性分别为 90% 和 85%）。

Ennis 称，“在有医学疾病背景的情况下，p-tau217 错误增加或下降，我们需要研究策略以促进准确解读血浆 p-tau 217。”

阿尔茨海默病血浆生物标志物在逐步生物标志物导向诊断中的不同作用：在亚洲人群体中进行的头对头比较 (摘要：0C38)

演讲者：Shin Daeun (韩国)

- 在 2984 名亚洲人（22% 认知无障碍、68% 有 AD 认知障碍、6% 有皮层下血管性认知障碍、3% 有额颞叶痴呆）中研究了血浆标志物的不同作用，以查看血浆标志物是否能作为逐步策略的一部分，用于对 AD 进行更有效的生物标志物导向诊断。
- 研究的血浆生物标志物：淀粉样蛋白-β 42/40；p-tau181；p-tau217；p-tau231；GFAP；NfL。

结果

最佳生物标志物	作用	AUC
NfL	区分有任何认知障碍的患者与无认知障碍的个体	0.71–0.94
p-tau217	在所有群体中区分淀粉样蛋白-β PET 阳性	0.88–0.95
p-tau217	在 AD 认知障碍患者中区分 tau PET 阳性	0.90–0.91
p-tau217	区分有 AD 认知障碍的淀粉样蛋白-β PET 阳性患者与无 AD 痴呆的淀粉样蛋白-β PET 阴性患者。	0.94–0.95
先检测 p-tau217， 然后检测 GFAP	预测无认知障碍的患者的认知能力下降	N/A

AUC：受试者工作特征曲线下面积；N/A：不适用；NfL：神经丝轻链蛋白；p：磷酸化；PET：正电子发射断层扫描；GFAP：胶质纤维酸性蛋白

Shin 称，“这些结果强调了阿尔茨海默病血浆生物标志物在逐步诊断方法中发挥不同作用的重要性。”

抗淀粉样蛋白治疗

要点：

- 已发布多奈单抗的适当使用建议，有助于确定适合治疗的候选患者。
- 可以接受抗淀粉样蛋白治疗的合格率相对较低，通过增加筛选内容（纳入基于血液的生物标志物）可能有所提升。
- 正在适当选择真实世界患者，并按照美国食品药品监督管理局（FDA）批准的说明书信息接受仑卡奈单抗治疗。
- 门诊患者对仑卡奈单抗的耐受性良好，并且依从率佳。



多奈单抗

多奈单抗：适当使用建议（摘要：LB01）

演讲者：Gil Rabinovici（美国）

- AD 和相关疾病治疗工作组根据多奈单抗临床试验数据、FDA 处方信息和其他相关文献以及专家意见，构思了该建议。

结果

适合接受多奈单抗治疗的患者应符合以下条件：

- AD 引起的轻度认知障碍（MCI）或轻度痴呆：总体衰退量表显示处于临床第 3–4 级和简易智力状态检查（MMSE）评分为 20–30 分。
- 脑脊液（CSF）生物标志物（淀粉样蛋白- β 42/40 比值或磷酸化（p）-tau 181 / 淀粉样蛋白- β 42 比值）或正电子发射断层扫描（PET）确认存在淀粉样蛋白- β 病理证据。
- 治疗前进行了载脂蛋白（Apo）E 基因分型和磁共振成像（MRI）。

不适合接受多奈单抗治疗的患者为：

- MRI 显示有重度白质病或严重脑淀粉样血管病迹象的患者，如微出血超过 4 处、大于 1 cm 的大出血或表面铁沉积症。
- 使用抗凝剂的患者。

更多建议：

- 多奈单抗治疗期间不得使用溶栓剂；可行机械性血栓切除术。
- 如果 MRI 显示任何大出血、超过 1 处表面铁沉积症区域、10 处以上微出血、发生 2 次以上淀粉样蛋白相关成像异常（ARIA）或重度 ARIA，停用多奈单抗。
- 如果随访淀粉样蛋白 PET 为阴性，考虑在 12–18 个月停止治疗。

Rabinovici 称，这些是“建议，不是指导原则或标准，对于个例患者的治疗，临床判断始终至关重要。”



仑卡奈单抗

真实世界记忆门诊群体中可以接受抗淀粉样蛋白治疗的合格情况（摘要：OC22）

演讲者：Anna Matton（瑞典）

- 来自瑞典的 7 个记忆门诊的 2126 例患者的真实世界代表性样本量应用了仑卡奈单抗的适当使用建议，以发现有资格接受抗淀粉样蛋白治疗的患者。

结果

- 平均年龄为 77.1 岁；50.4% 为女性。
- 平均 MMSE 为 27 分。
- 32% 的患者有病理学 Fazekas 评分。
- 62% 患有 MCI，24% 患有 AD 痴呆。
- 17% 的患者正在使用抗凝剂，17% 的患者正在使用抗血小板药物。
- 在有可用 CSF 生物标志物测量指标的 918 例患者中，34.3% 的患者的淀粉样蛋白- β 42 异常，32.5% 的患者的磷酸化 (p)-tau 异常，50.4% 的患者的总 tau 异常，20.6% 的患者的神经丝轻链蛋白异常。
- 774 例患者的 ATN 谱如下所示：

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：CSF 淀粉样蛋白- β 42；T：CSF p-tau181；N：内侧颞叶萎缩
突出显示的谱是有资格接受抗淀粉样蛋白治疗的患者。

- 根据建议的纳入标准和排除标准，86 例患者有资格接受抗淀粉样蛋白治疗，CSF 合格的患者中比例为 9.4%，总患者中比例为 4.1%。
- 这些患者包括 10% 的 MCI 患者（总计 64%）和 25% 的 AD 痴呆患者（总计 36%）。

Matton 称，“总体而言，可能有资格的患者比例相对较低。”“拓宽筛选方法，纳入 AD 血液生物标志物，可能增加患者数量。”

临床实践中使用仑卡奈单抗的一年经验（摘要：LBS2）

美国真实世界机构中的仑卡奈单抗治疗（演讲 1）

演讲者：Marwan Sabbagh

- 对 Komodo 研究数据库中开始仑卡奈单抗治疗（主要从 2023 年 10 月开始）、随访平均天数为 129 天并且有治疗前 12 个月临床活性信息的数据进行了评估。

结果

- 患者平均年龄为 75 岁，84.3% 为白人，93.3% 来自城市地区，55.8% 为女性。
- 大多数患者有合并症，主要为血脂异常（54.4%）和高血压（45.7%）。
- 60.8% 患有 MCI，83.8% 患有 AD。
- 67.6% 的患者正在口服抗 AD 药物（乙酰胆碱酯酶抑制剂或美金刚），3.7% 的患者正在使用抗凝剂，4.1% 的患者正在使用抗血小板药物。
- 确诊至开始治疗的平均时间为 4.9 个月。
- 患者平均每月接受两次输注，每次间隔 16.5 天，在治疗开始后首次 MRI 扫描的平均时间为 46.7 天。
- 依从率（两次输注间隔不超过 90 天）为 85.1%。

Sabbagh 称，患者“按照说明书按时”接受仑卡奈单抗治疗。“一旦他们了解治疗和不治疗的后果，他们继续接受仑卡奈单抗治疗的积极性就很高。”

仑卡奈单抗在学术医疗中心的临床实践中的应用（演讲 2）

演讲者：Lawrence Honig

- 在美国纽约欧文医学学术中心使用仑卡奈单抗治疗 162 例患者的经验。

结果

- 患者平均年龄为 73 岁；90% 为白人，56% 为女性。
- 合并症常见，包括 2% 的患者有卒中和出血，3% 的患者有血管畸形。
- CSF 生物标志物确认 86% 的患者有 MCI 或 AD 痴呆证据，PET 确认 26% 的患者有 MCI 或 AD 痴呆证据，两者联合确认 12% 的患者有 MCI 或 AD 痴呆证据。
- 2% 的患者安装有心脏起搏器，1% 的患者正在使用抗凝剂。
- 平均 MMSE 评分为 23.6 分，范围为 11–30 分。
- 89% 的患者进行了 ApoE 基因分型，剩余 11% 的患者拒绝了此项检查。
- 仅排除治疗前 MRI 显示有 4 处以上微出血的患者后，与其余所有患者进行了风险讨论。
- 在 18 个月期间平均接受了 13.1 次输注，治疗后 MRI 扫描多达 4 次。
- 因为疑似 ARIA，进行了 9 次计划外 MRI 扫描，其中一次结果为阳性。
- ARIA 水肿 / 渗出（ARIA-E）发生率为 11%，ARIA 微出血（ARIA-H）发生率为 5%。
- ARIA-E 通常发生在早期，大多数无症状，恢复仑卡奈单抗给药后，在几个月内消退。
- 9% 的患者暂停治疗，主要是因为 ARIA-E。
- 17 例 ARIA-E 病例中，16 例无症状。
- 8% 的患者终止治疗：1 例患者发生 ARIA-E；2 例患者发生 ARIA-H；1 例患者发生 ARIA-E 和 ARIA-H，随后死亡；8 例患者因为负担、不感兴趣、保险问题或无获益而终止治疗；4 例患者因搬迁失访。

Honig 称，仑卡奈单抗的临床经验“与临床试验经验并没有什么不同。”其“安全、可控”，“患者接受度高且依从性好。”



要点：

- 滴定多奈单抗剂量可能有助于降低 ARIA-E 发生率。
- 抗淀粉样蛋白治疗与脑淀粉样血管病的‘脱靶’结合而不结合淀粉样蛋白斑块可能无法解释 ARIA-E 发生率的差异。
- AI（人工智能）可能帮助临床医生更有效地编码不良事件。
- 超快 MRI 测量的变异不大于标准扫描。



给药对 ARIA 风险的影响

不同多奈单抗给药方案对患有早期有症状阿尔茨海默病的成人发生 ARIA-E 以及淀粉样蛋白减少的影响
TRAILBLAZER-ALZ 6 的主要结局结果（摘要：OC01）

演讲者：John Sims（美国）

- 该 IIIb 期研究在 843 例 AD 患者中考察了调整多奈单抗给药方案能否降低 ARIA-E 发生率。
 - 标准滴定——每 4 周静脉输注一次多奈单抗，前三次输注剂量为 700 mg，第四次输注剂量为 1400 mg。
 - 改良滴定方案——静脉输注多奈单抗，第一次输注 350 mg，第二次输注 700 mg，第三次输注 1050 mg，第四次输注 1400 mg。

结果

- 到第 24 周时，改良滴定组的患者的 ARIA-E 发生率显著低于标准滴定组，分别为 13.7% 和 23.7%。
- 改良滴定方案使 ARIA-E 发生率降低至少 20% 的概率为 94%，达到了 80% 以上的主要研究目的。
- 24 周的 MRI 显示，改良滴定组 86% 的患者无 ARIA-E，相比之下，标准滴定组 76% 的患者无 ARIA-E。
- 两种滴定方案在其他严重不良事件或治疗终止或治疗相关不良事件方面无差异。
- 在改良滴定组中，持续存在 ARIA-E 的一例患者因脑实质内出血而死亡。
- 改良和标准滴定方案的淀粉样蛋白减少情况相当（较基线减少的均值分别为 56.3 和 58.8 CL）。

结果表明，“增强滴定法可在维持足够的淀粉样蛋白减少的同时限制 ARIA 风险。”



ATT 结合亲和力和 ARIA 发生率

抗淀粉样蛋白抗体偏好血管 A β 聚集体无法解释 ARIA 发生率（摘要：0C35）

演讲者：Andrew Stern

- 测试了相对于“靶向”结合淀粉样蛋白斑块，阿杜那单抗、多奈单抗和仑卡奈单抗“脱靶”结合脑淀粉样血管病的亲和力，这可能解释为何在不同的治疗中，淀粉样蛋白相关成像异常-水肿和 / 或渗出（ARIA-E）的发生率不同。

结果

- 既往报告的 ARIA-E 发生率：
 - 阿杜那单抗：35.2%
 - 多奈单抗：24.0%
 - 仑卡奈单抗：12.6%
- 氨基酸序列合成的抗体优先结合脑膜淀粉样蛋白- β 40（富含 CAA）和实质淀粉样蛋白- β 42（富含斑块）平均增加：
 - 1.51 倍；阿杜那单抗
 - 1.63 倍；多奈单抗
 - 1.85 倍；仑卡奈单抗
- 这三种治疗之间无显著性差异，0.83–1.8 倍的阿杜那单抗优先结合不能解释为何与仑卡奈单抗相比的 ARIA-E 发生率相差 2.8 倍。

Stern 总结道，“抗体偏好富含脑膜淀粉样蛋白- β 40 的聚集体高于富含实质淀粉样蛋白- β 42 的聚集体不能解释 ARIA 发生率的差异。”



AI 监测

阿尔茨海默病临床试验中的人工智能驱动安全性监测（摘要：0C36）

演讲者：Gustavo Jimenez-Maggiora（美国）

- 对使用自然语言处理和人工智能（AI）增强基于临床医生的 980 起不良事件（使用有症状 AD 患者参与的八项已完成试验收集的数据）编码进行了评估。

结果

- AI 总体上（准确度 88% vs 71%）和在整个代码频率范围内优于基于临床医生的传统编码，并且报告水平（专家临床审查和生物统计分析后）的准确度提升 3%–13%。
- 在 AD 前患者的单独队列（A4 研究）中，AI 编码与基于临床医生的编码相当，约为 70%，但报告水平的准确度提升 3%–5%。
- 基于 AI 的 AE 编码更具成本效益，成本减少约 80%。

Jimenez-Maggiora 称，“相对于临床医生编码，基于人工智能的编码可即刻进行而不会损失准确度，能减少成本并提升安全性数据的可用性。”



超快 MRI

超快 MRI 方案协助诊断和治疗阿尔茨海默病（摘要：0C34）

演讲者：Miguel Rosa-Grilo（英国）

- 在 90 例个体患者中使用波控混叠并行成像进行了快速成像扫描以及标准临床磁共振成像（MRI）扫描（快速 vs 标准扫描），对三名神经科医生解读的差异进行了比较，这些患者中：41.1% 没有神经退行性脑疾病；21.1% 有 AD；12.2% 有额颞叶变性（FTLD）；8.9% 有血管性认知障碍（VCI）；16.7% 有其他诊断结果。

结果

- 快速扫描的采集时间相较于标准扫描减少约 63%（6 分 29 秒 vs 17 分 39 秒）。
- 快速扫描引入的变异低于标准扫描，为两种方法之间的非劣效性提供了证据。

测试者间信度 kappa 系数*为：

- 正常：快速扫描 = 0.61；标准扫描 = 0.65；扫描之间：0.80
- AD：快速扫描 = 0.38；标准扫描 = 0.42；扫描之间 = 0.72
- FTLD：快速扫描 = 0.79；标准扫描 = 0.71；扫描之间 = 0.95
- VCI：快速扫描 = 0.75；标准扫描 = 0.75；扫描之间 = 0.95
- 其他诊断：快速扫描 = 0.48；标准扫描 = 0.50；扫描之间 = 0.76

*0.21–0.40 = 一般；0.41–0.60 = 中等；0.61–0.80 = 重大

Rosa-Grilo 称，“需要进行进一步研究，以评估在实践中实际节省的时间以及在不同场强下实施超快扫描。”



早间快讯



播客



简讯



专家对话



简明摘要



小测试