



简明摘要 1

AD/PD 和 CONy 概要

在此，我们总结了 AD/PD 2024 和 CONy 2024 在新型生物标志物和抗淀粉样蛋白治疗方面的关键数据发布或讨论主题。

1

AD/PD™ 2024

葡萄牙里斯本

3月5日至9日

2

CONy 2024

英国伦敦

3月21日至23日

要点:

- 基于血液的生物标志物，主要是磷酸化 tau (p -tau) 蛋白，与 β -淀粉样蛋白 PET 水平密切相关。
- 基于血液的生物标志物有可能在疾病连续体的不同阶段（或至少他们患此病的风险）将阿尔茨海默病（AD）患者与对照组区分开来，并在试验中进行预筛查，以避免需要做 PET/CT，节省成本并减少入组时间。
- 基于血液的生物标志物结果可能受到年龄、BMI、性别、种族和肌酐水平的影响。
- 基于血液的生物标志物对主观认知能力下降的患者有帮助，但进行大规模或临床前检测还为时过早。



p -tau

血浆 tau 蛋白的综合质谱分析与神经病理及临床评价的关系 (AD/PD; ID 2302)

演讲者: Laia Montoliu-Gaya (瑞典)

- 6 种 p -tau 蛋白 (p -tau 181、199、202、205、217 和 231) 在有和没有 AD 的脑供者中的研究。
- 血浆 p -tau 217 与 212-221 的比值在检测 AD 方面显示出最高的准确性 (96%)，包括对合并病理的病例的区分，且可能减轻细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 的影响。

与其他血浆生物标志物相比，血浆 p -tau 217 在预测三级记忆门诊患者淀粉样蛋白 PET 阳性方面的优势 (AD/PD; ID 1768)

演讲者: Marco Bucci (瑞典)

- p -tau 217、 p -tau 181、 p -tau 231 与 GFAP 的比较。
- p -tau 217 与 β -淀粉样蛋白 PET 水平最密切相关，且在区分 β -淀粉样蛋白阳性患者时最准确，准确率为 93.1%，其次是 GFAP (准确率为 78.0%)、 p -tau 231 (准确率为 68.9%) 和 p -tau 181 (准确率为 67.8%)。
- 将 p -tau 217 与所有生物标志物 (包括神经丝轻链、 β -淀粉样蛋白 40 和 β -淀粉样蛋白 42) 一起纳入，准确率提高到 97.5%。而在没有 p -tau 217 的情况下，预测准确率为 85.9%，与单独使用 p -tau 217 时的预测准确率相比没有显著差异。

靶向多磷酸化 tau 蛋白: 血浆中 T217 和 T231 位点同时磷酸化的 tau 蛋白超过了 p -tau 217 的表现 (AD/PD; ID 149)

演讲者: Anna Lidia Wojdała (荷兰)

- 一项检测血浆 tau 在 T217 和 T231 位点同时磷酸化 (C231D217) 的试验将临床前 AD 患者与对照组区分出来，准确率为 91%。与之相比，单血浆 p -tau 231 和 217 的准确率分别为 85% 和 77%。
- 同样地，血浆 C231D217 将 100% 的 21 位 MCI/AD 患者与对照组区分开来，而血浆 p -tau 231 区分出 97% 的患者，血浆 p -tau 217 区分出 90% 的患者。将 19 位阿尔茨海默病痴呆症患者与对照组区分开来的相应准确率分别为 100%、92% 和 91%。

血浆 p-tau 212 与认知功能未受损人群的认知能力下降和疾病进展相关 (AD/PD; ID 1562)

演讲者: Przemyslaw Kac (瑞典)

- 在 Biofinder-1 队列中, 基线血浆 p-tau 212 与无认知障碍人群的改良临床前阿尔茨海默氏症认知复合体显著相关, 并与 AD 痴呆症转化风险增加纵向显著相关, 调整 β -淀粉样蛋白阳性后的 HR 分别为 2.62 和 2.3。

血浆 p-tau 217 在 AD 连续体临床试验中作为 A β -PET 的筛查工具 (AD/PD; ID 2392)

演讲者: Pamela Lukasewicz Ferreira (美国)

- 血浆 p-tau 217 作为筛查工具, 减少了对 β -淀粉样蛋白 PET 扫描的需求。
- 在 808 名淀粉样蛋白阳性认知未受损的个体中, p-tau 217 开放临界值为 0.32 pg/mL 时, 可使所需的 β -淀粉样蛋白 PET 扫描次数减少 42%。当居中和保守临界值分别为 0.48 和 0.65 pg/mL 时, 扫描次数减少率增加到 64% 和 75%。
- 在 916 例淀粉样蛋白阳性认知障碍个体中, 在临界值分别为 0.19、0.47 和 0.76 pg/mL 时有 24%、47% 和 52% 的患者避免做 β -淀粉样蛋白 PET 扫描。
- 据估计, 两组的最大成本节约分别为 40% 和 15%。

在使用更汀芦单抗的 SKYLINE 二级预防第 3 期研究中基于血液的生物标志物预筛查的表现 (AD/PD; ID 589)

演讲者: Tobias Bittner (瑞士)

- 采用 Elecsys[®] Phospho-Tau (181P) 和载脂蛋白 E4 血浆原型检测, 增强了对淀粉样蛋白阳性患者的区分。
- 在二级预防第 3 期研究中, CSF/PET 的区分率从 12.3% 增加到 19.3%。
- 预筛查避免了超过 40% 的下游筛查评估, 如认知测试、磁共振成像和 PET/CSF 测试, 而不排除许多真正的高淀粉样蛋白个体 (阴性预测值为 98%)。



神经丝轻链 (NfL)

FOPPR 技术用于血浆中神经丝轻链超灵敏检测的床旁即时检测原型的开发 (AD/PD; ID 1418)

演讲者: Madison Honey (荷兰)

- 基于光纤粒子等离子体共振 (FOPPR) 技术的原型光纤纳米金连接免疫吸附试验 (FONLISA) 在 AD 患者和对照组中进行测试时, 显示了超灵敏测量乙二胺四乙酸血浆中 NfL 的可行性。
- 在进一步优化以提高技术稳定性和分析灵敏度后, 有望用于床旁即时检测。



胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)

未患痴呆症的老年人血浆 NfL、GFAP、A β 1-42/A β 1-40 和 p-tau 181 与突触密度和阿尔茨海默病特征的关系 (AD/PD; ID 124)

演讲者: Steffi De Meyer (比利时)

- 较高的血浆 GFAP 与较低的突触密度显著相关, 这由边缘结构中神经原纤维缠结减少部分介导 (20%)。此关联与淀粉样蛋白负荷无关, p-tau 181 与突触密度之间不相关。

抗淀粉样蛋白治疗

要点：

- 多奈单抗的淀粉样蛋白清除率优于阿杜那单抗。
- 在认知症状出现之前对患者进行早期治疗以改善预后的潜力，如 tau 的高低水平所示。
- 在统计模型中，延长仑卡奈单抗治疗至 18 个月以上显示出疗效，但仍缺乏临床证据。
- 基线 PET 淀粉样蛋白显示预测淀粉样蛋白清除的潜力。
- 未来可能会是基于抗淀粉样蛋白药物的联合治疗。



多奈单抗

TRAILBLAZER-ALZ 4：多奈单抗相对于阿杜那单抗治疗 18 个月的结果

TRAILBLAZER-ALZ 4：直接比较多奈单抗与阿杜那单抗治疗在早期症状性阿尔茨海默病中降低淀粉样蛋白的作用 – 18 个月治疗的结果 (AD/PD; ID 2573)

演讲者：Stephen Salloway (美国)

- 在 18 个月时，相对于 42.5% 的接受阿杜那单抗治疗的患者，77.5% 的接受多奈单抗治疗的患者的淀粉样蛋白清除率为 <24.1 CL；显著性差异 ($p < 0.001$)。
- 基线 tau 蛋白为中低水平 (tau 标准化再摄取值 >1.10 且 ≤ 1.46) 的患者中，相对于 34.6% 的接受阿杜那单抗治疗的患者，77.0% 的接受多奈单抗治疗的患者实现了淀粉样蛋白清除；显著性差异 ($p = 0.022$)。
- 多奈单抗治疗后，淀粉样蛋白水平从基线下降了 86.3 centiloids (最小均方差)，明显高于阿杜那单抗治疗后的 72.8 centiloids。
- 多奈单抗治疗引发的 ARIA-E 的发生率较低：23.9% vs 34.8%。

TRAILBLAZER-ALZ 分析：血浆生物标志物与淀粉样蛋白清除的相关性

我们对淀粉样斑块清除疗法的了解的进展 (AD/PD; ID 113)

演讲者：Mark Mintun (美国)

- 淀粉样蛋白清除的早期变化和血浆生物标志物呈正相关。然而，目前血浆生物标志物预测淀粉样蛋白清除的能力有限。
- 在接受多奈单抗治疗的患者中，淀粉样蛋白清除在 24 周的预测：
 - p-tau 181，准确率为 64%
 - p-tau 217，准确率为 66%
 - GFAP，准确率为 57%
 - 所有三种组合，准确率为 68%
- 淀粉样蛋白清除在 52 周的预测：
 - p-tau 181，准确率为 61%
 - p-tau 217，准确率为 64%
 - GFAP，准确率为 60%
 - 所有三种组合，准确率为 66%
- 与安慰剂相比，多奈单抗治疗在低至中等 tau 患者中延迟独立性丧失 (CDR-SB=11) 37.3 个月，在高 tau 患者中延迟 4.6 个月。

TRAILBLAZER-ALZ 2 事后分析：淀粉样蛋白清除相关因素 (<24.1 CL)

多奈单抗治疗下与实现快速清除淀粉样斑块相关的基线特征 (AD/PD; ID 1274)

演讲者: Sergey Shcherbinin (美国)

- 在 41 个基线因素中, 有 5 个被确定与预测 24 周时淀粉样蛋白清除相关 (准确率 81%):
 - PET 淀粉样蛋白和 tau 蛋白的基线水平
 - 年龄
 - 体重
 - 载脂蛋白 E (APOE) 4 基因型
- 基线淀粉样蛋白水平是最强的单一预测因子, 准确率为 73%。
- 显著 OR 值 TRAILBLAZER-ALZ 2:
 - 淀粉样蛋白 (≥ 118 CL vs < 86 CL) = OR 0.12
 - 年龄 (≥ 76 岁 vs < 70 岁) = OR 4.85
 - tau PET (≥ 1.77 vs < 1.44 CL) = OR 0.40
 - 体重 (≥ 78 vs < 64 kg) = OR 0.49
 - APOE 4 (纯合子 vs 非携带者) = OR 0.37



仑卡奈单抗

CLARITY AD: 扩展期

仑卡奈单抗治疗早期阿尔茨海默病: CLARITY AD 的疗效结果扩展 (AD/PD; ID 2911)

演讲者: Christopher Van Dyck (美国)

- 在开放标签期 (18–24 个月), 最初接受仑卡奈单抗治疗的患者和接受安慰剂的患者疾病轨迹之间的差异保持平行, CDR-SB、ADAS-cog14 和 ADCS MCI-ADL 的显著差异仍然存在。
- 在与 CLARITY AD 人群基线人口统计学和临床特征相匹配的历史对照组 (阿尔茨海默病神经影像学倡议, ADNI) 中, 18 个月内的疾病轨迹与 CLARITY AD 安慰剂组相似, 但在 18 至 24 个月期间出现了“加速下降”, 而改用仑卡奈单抗与疾病的稳定性相关。

早期治疗的探索性发现

- 18 个月时, 42 名 tau PET 基线水平低 (< 1.06 SUVR) 的患者中估计有 93.3% 的患者的淀粉样蛋白 PET 清除 < 30 centiloids, 而 37 名中高 tau PET (1.06 至 > 2.91 SUVR) 患者中有 56.9%, 整个 tau PET 亚群的 79 名患者中有 71.8%。
- 这表明, “tau 值低的个体 (因此处于较早的病变阶段) 表现出临床稳定或好转”。这提出了“一个处于早期病变阶段的患者是否可能获益更多的问题”。
- 基于淀粉样蛋白 PET 水平 < 60 centiloids 对整个 CLARITY AD 人群的相似疾病阶段进行分析显示, 与安慰剂相比, 使用仑卡奈单抗治疗时, CDR-SB、ADAS-cog14 和 ADCS MCI-ADL 在 18 个月时的下降幅度更小, 分别为 51%、69% 和 72%, 表明持续 24 个月受益于仑卡奈单抗。

对 tau 蛋白聚集的影响的子研究

仑卡奈单抗治疗破坏早期阿尔茨海默病脑区 tau 蛋白的聚集 (AD/PD; ID 2334)

演讲者: Arnaud Charil (美国)

- 在基线时, tau 水平很高, 特别是在早期颞叶脑区域, 淀粉样蛋白水平升高的个体则更高。
- 在不进行治疗的情况下, 随着疾病的进展, 基线时较高的 tau PET 与脑区 tau 蛋白聚集增加相关。相比之下, 与安慰剂相比, 使用仑卡奈单抗治疗减缓了内侧颞区 tau 蛋白的进展。



其它抗淀粉样蛋白治疗

更汀芦单抗 (GANTENERUMAB) / 索拉珠单抗 (SOLANEZUMAB)

抗淀粉样蛋白 DIAN-TU-001 更汀芦单抗或索拉珠单抗试验对显性遗传性阿尔茨海默病抗淀粉样蛋白的治疗效果的尸检结果 (AD/PD; ID 2556)

演讲者: Charles Chen (美国)

- 该试验的初步尸检结果显示, 与未接受治疗 / 安慰剂治疗的患者相比, 接受更汀芦单抗治疗的患者在 10 个感兴趣神经解剖区域的淀粉样蛋白聚集较少, 有证据表明存在剂量依赖效应。然而, 并未完全消除。
- Tau 病理、小胶质细胞或星形胶质细胞的一部分未受影响。

阿杜那单抗 (ADUCANUMAB)

阿杜那单抗治疗以性别依赖的方式调节小胶质细胞激活 (AD/PD; ID 2524)

演讲者: Lis De Weerd (德国)

- 通过 TREM2 和可溶性 (s) TREM2 测量, 阿杜那单抗去除 β -淀粉样蛋白与 APP-SAA 三敲除小鼠大脑中小胶质细胞反应的降低相关。
- 显示抗淀粉样蛋白治疗与免疫细胞功能之间的联系是更好地了解治疗如何与 ARIA-H 和 E 等不良反应相关的一步。
- 可看到脑脊液 (CSF) 中的 sTREM2 也有同样的关联, 但仅在雄性小鼠中。

TRONTINEMAB

Trontinemab 用于快速剂量依赖性淀粉样斑块清除, 一种治疗阿尔茨海默病的新型 brainshuttle™ 抗体疗法 (AD/PD; ID 2578)

演讲者: Luka Kulic (瑞士)

- 队列 3: 每 4 周静脉注射 trontinemab 1.8 mg/kg (n=13) 对照安慰剂 (n=12)。
- 平均淀粉样蛋白 PET 从基线 100 centiloids 减少至 12 周时 60 centiloids, 28 周时 91 centiloids。28 周时, 8 例患者的 PET 扫描显示 75% 的淀粉样蛋白阴性 (≤ 24 centiloids)。
- 队列 4: 随机分配 trontinemab 3.6 mg/kg 的 12 例患者的中期分析显示, 在 12 周时, 平均淀粉样蛋白 PET 降低至 98 centiloids (基线时为 119 centiloids), 8 例患者中有 5 例 (63%) 淀粉样蛋白阴性。
- ARIA-E 和 ARIA-H 发生率低: 目前为止, 队列 3 总体为 6.7%, 队列 4 无。



早间快讯



播客



简讯



专家对话



简明摘要



小测试