

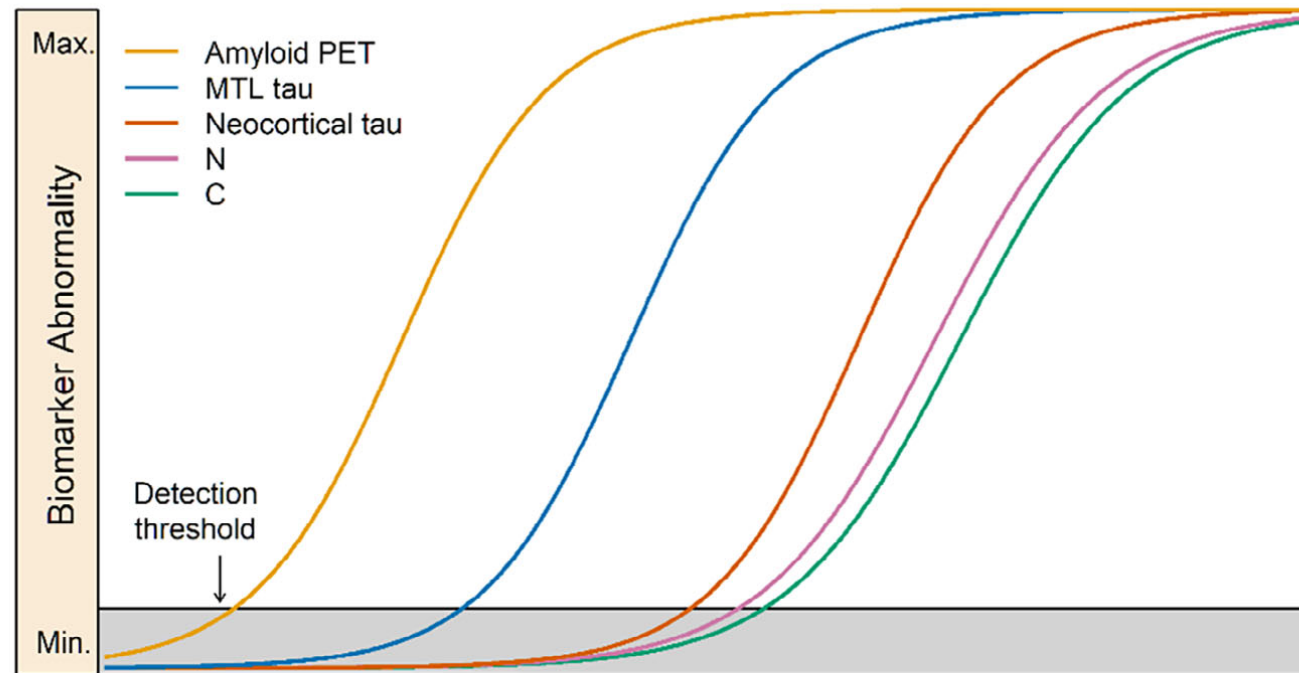
Alzheimer-Krankheit

Update | Diagnostik & Therapie

PD Dr. Dr. med. Matthias Pawlowski



(A) Archetypal sequence of biomarker changes



Alzheimer-Krankheit | Neue Klassifikationsysteme 2024



DOI: 10.1002/alz.13859

RESEARCH ARTICLE

Alzheimer's & Dementia®
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup

Clifford R. Jack Jr.¹ | J. Scott Andrews² | Thomas G. Beach³ | Teresa Buracchio⁴ | Billy Dunn⁵ | Ana Graf⁶ | Oskar Hansson^{7,8} | Carole Ho⁹ | William Jagust¹⁰ | Eric McDade¹¹ | Jose Luis Molinuevo¹² | Ozioma C. Okonkwo¹³ | Luca Pani¹⁴ | Michael S. Rafii¹⁵ | Philip Scheltens¹⁶ | Eric Siemers¹⁷ | Heather M. Snyder¹⁸ | Reisa Sperling¹⁹ | Charlotte E. Teunissen²⁰ | Maria C. Carrillo¹⁸

JAMA Neurology | Special Communication

Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct— An International Working Group Recommendation

Bruno Dubois, MD, MSc; Nicolas Villain, MD, PhD; Lon Schneider, MD, MSc; Nick Fox, MD, MA; Noll Campbell, PharmD, MSc; Douglas Galasko, MD, MSc; Miia Kivipelto, MD, PhD; Frank Jessen, MD; Bernard Hanseeuw, MD, PhD; Mercè Boada, MD, PhD; Frederik Barkhof, MD, PhD; Agneta Nordberg, MD, PhD; Lutz Froelich, MD, PhD; Gunhild Waldemar, MD, DMSc; Kristian Steen Frederiksen, MD, PhD; Alessandro Padovani, MD, PhD; Vincent Planche, MD, PhD; Christopher Rowe, MD; Alexandre Bejanin, PhD; Agustin Ibanez, PhD; Stefano Cappa, MD; Paulo Caramelli, MD, PhD; Ricardo Nitrini, MD, PhD; Ricardo Allegri, MD, PhD; Andrea Slachevsky, MD, PhD; Leonardo Cruz de Souza, MD, PhD; Andrea Bozoki, MD; Eric Widen, MD; Kaj Blennow, MD, PhD; Craig Ritchie, MD, PhD; Marc Agronin, MD; Francisco Lopera, MD; Lisa Delano-Wood, PhD; Stéphanie Bombois, MD, PhD; Richard Levy, MD, PhD; Madhav Thambisetty, MD, DPhil; Jean Georges, BA; David T. Jones, MD; Helen Lavretsky, MD, MSc; Jonathan Schott, MD, BSc; Jennifer Gatchel, MD, PhD; Sandra Swantek, MD; Paul Newhouse, MD; Howard H. Feldman, MD; Giovanni B. Frisoni, MD

Alzheimer Krankheit

=

Biologisches Konstrukt versus Klinisch-biologisches Konstrukt

(Umgang mit Biomarker-positiven Patienten ohne kognitive Defizite)

Jack et al. *Alzheimers Dement.* 2024 Aug;20(8):5143-5169

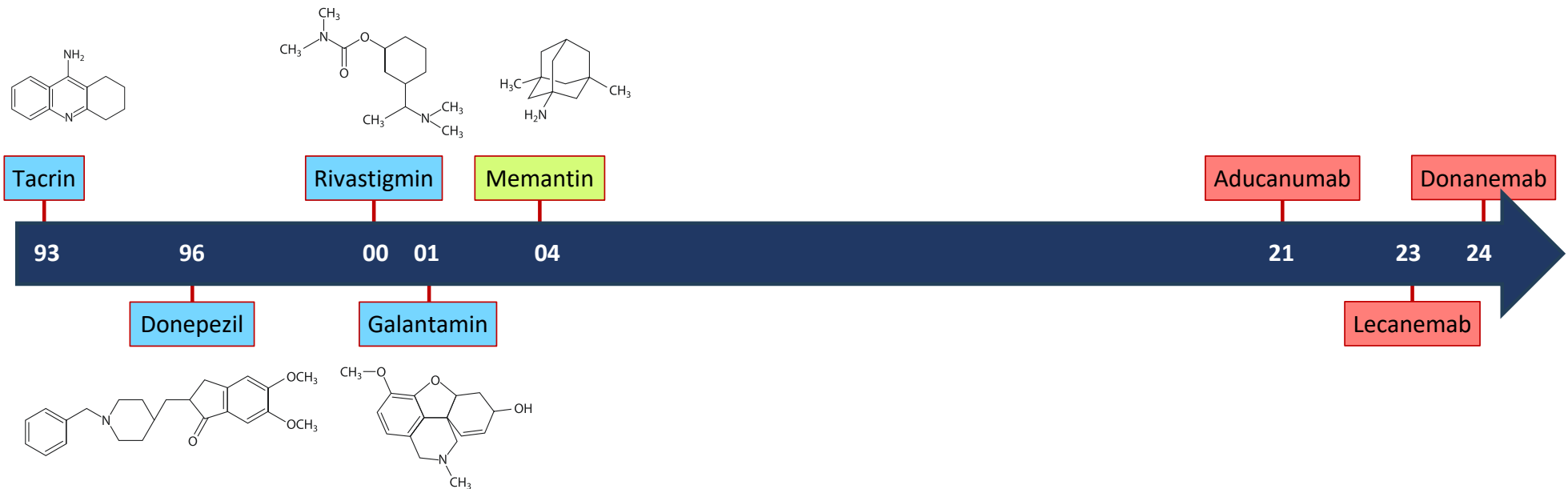
Dubois et al. *JAMA Neurol.* 2024 Dec 1;81(12):1304-13119

Alzheimer-Krankheit | Lebenszeitrisiko für Alzheimer-Demenz

Lifetime risks (%) of AD dementia for males based on screening for amyloidosis (A), neurodegeneration (N), and mild cognitive impairment (MCI) by age

Age	Normal state 1	A state 2	N state 3	A & N state 4	MCI & A & N state 5	MCI & N state 6
60	13.9 (6.9–25.1)	23.1 (14.9–33.0)	23.1 (11.4–44.3)	33.6 (24.4–43.5)	92.9 (91.7–93.9)	71.7 (64.3–79.2)
65	12.9 (6.3–23.6)	21.9 (13.9–31.4)	20.8 (10.3–39.4)	32.9 (23.8–42.7)	90.4 (88.6–91.7)	64.9 (57.1–73.2)
70	11.3 (5.4–21.2)	19.9 (12.5–29.0)	18.2 (9.0–34.0)	31.3 (22.5–40.7)	86.0 (83.6–87.8)	56.3 (48.6–65.0)
75	9.3 (4.3–17.8)	17.2 (10.6–25.4)	15.2 (7.5–28.2)	28.6 (20.3–37.5)	79.5 (76.5–82.0)	46.6 (39.4–55.2)
80	6.8 (3.0–13.5)	13.6 (8.2–20.6)	11.7 (5.7–21.9)	24.5 (17.1–32.5)	69.9 (66.1–73.0)	36.0 (29.8–43.8)
85	4.4 (1.9–9.2)	9.5 (5.6–14.8)	8.1 (3.9–15.5)	18.9 (13.0–25.5)	56.7 (52.6–60.2)	25.3 (20.6–31.7)
90	2.4 (1.0–5.2)	5.4 (3.1–8.8)	4.7 (2.2–9.2)	12.4 (8.3–17.0)	40.2 (36.4–43.5)	15.6 (12.5–20.0)

Alzheimer-Krankheit | FDA-Zulassungen



Acetylcholinesterase-Inhibitoren & Memantin

4.1.2.1 Antidementive Pharmakotherapie der leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Kognition und Alltagsfunktionen bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz geeignet?

58	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, Acetylcholinesterase-Hemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz einzusetzen.	

4.1.2.3 Antidementive Kombinationsbehandlungen

Frage: Ist die Kombination von Antidementiva der Monotherapie in der Behandlung der Alzheimer-Demenz überlegen?

62	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↓↓ stark dagegen (A)	Wir empfehlen, eine Kombinationsbehandlung aus einem Acetylcholinesterasehemmer und Memantin zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der Alzheimer-Demenz aller Schweregrade nicht einzusetzen.	

Jessen & Dodel et al. S3-Leitlinie Demenzen, vom 28.11.2023

4.1.2.2 Antidementive Pharmakotherapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Kognition und Alltagsfunktionen bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer Demenz geeignet?

60	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, Memantin zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz einzusetzen.	
61	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir schlagen vor, den Einsatz von Donepezil oder transdermalem Rivastigmin zur Behandlung von Kognition und der Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der schweren Alzheimer-Demenz zu erwägen.*	

4.1.2.4 Dauer der antidementiven Pharmakotherapie

Frage: Wie lange soll die Therapie mit einem Antidementivum durchgeführt werden?

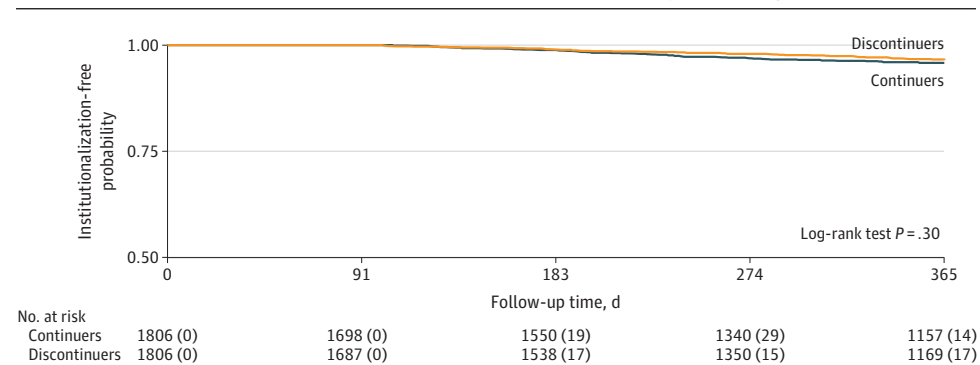
63	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der Alzheimer-Demenz langfristig einzusetzen, auch bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik.	

Acetylcholinesterase-Inhibitoren & Memantin

- AChE-I:
 - empfohlen bei leicht- bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz.
 - ein Einsatz kann auch bei der schwergradigen Alzheimer-Demenz erwogen werden.
 - ein dauerhafter Einsatz wird empfohlen, auch bei klinischer Verschlechterung.
- Memantin:
 - empfohlen bei mittel- bis schwergradiger Alzheimer-Demenz.
- AChE-I & Memantin Kombination:
 - nicht empfohlen.

Acetylcholinesterase-Inhibitoren & Memantin

Figure 2. Kaplan-Meier Curves for Long-Term Care Institutionalization Among Medicare Beneficiaries With Dementia Who Discontinued or Continued Cholinesterase Inhibitors Upon Initiating Memantine



Treatment strategy	Events, No.	Follow-up, person-years	Incidence rate, events per 100 person-years	HR (95% CI)
Mortality				
Discontinuers	159	1531.5	10.4	0.89 (0.72-1.10)
Continuers	179	1538.0	11.6	1 [Reference]
Fall-related injury				
Discontinuers	14	1522.8	0.9	0.47 (0.25-0.88) ^a
Continuers	30	1523.0	2.0	1 [Reference]
AV block, bradycardia, or syncope				
Discontinuers	NR ^b	1529.8	NR ^b	0.88 (0.32-2.43) ^a
Continuers	NR ^b	1533.8	NR ^b	1 [Reference]

EMA | Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

26.07.2024



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 July 2024
EMA/337466/2024
EMA/H/C/005966

Refusal of the marketing authorisation for Leqembi
(lecanemab)



14.11.2024



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

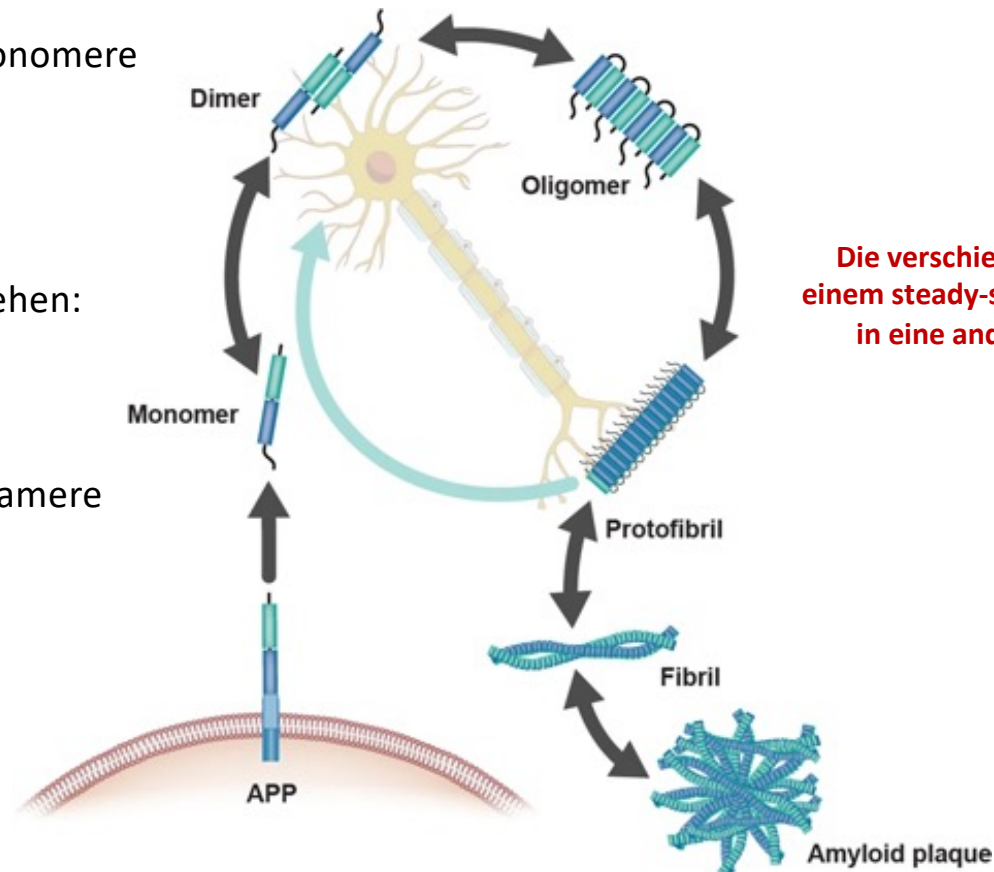
14 November 2024
EMA/533270/2024
EMA/H/C/005966

Approval of the marketing authorisation for Leqembi
(lecanemab)

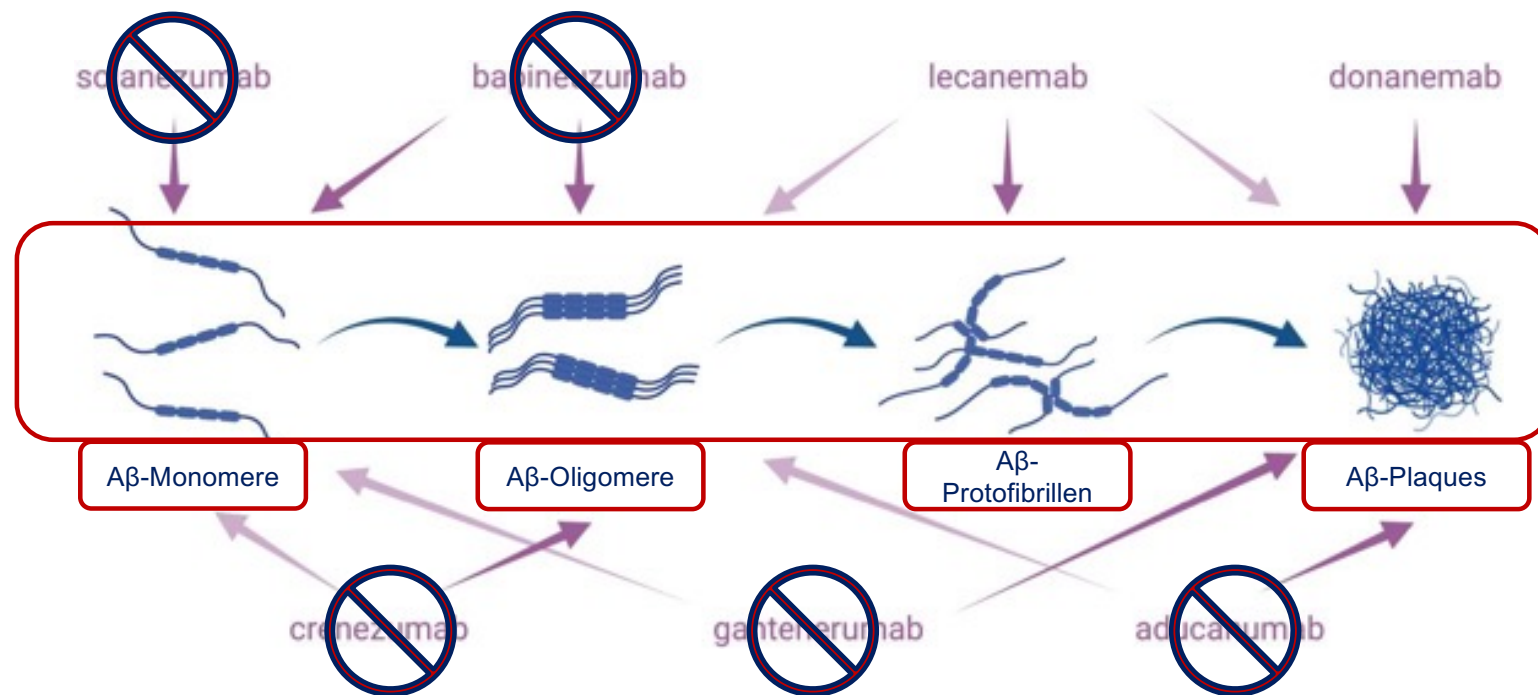
Re-examination leads to recommendation to approve

Amyloid-beta

- A β wird in Form löslicher Monomere aus APP erzeugt.
- Aus A β Monomeren können sukzessive intermediäre Aggregationszustände entstehen:
 - lösliche Dimere
 - lösliche Oligomere
 - Trimere, ..., Dodecamere
 - lösliche Protofibrillen
 - Fibrillen
 - Plaques



A β -Antikörper



Pernecky et al. Brain. 2023 Mar 1;146(3):842-849

Tab. 1 Eigenschaften der Anti-Amyloid- β -Antikörper

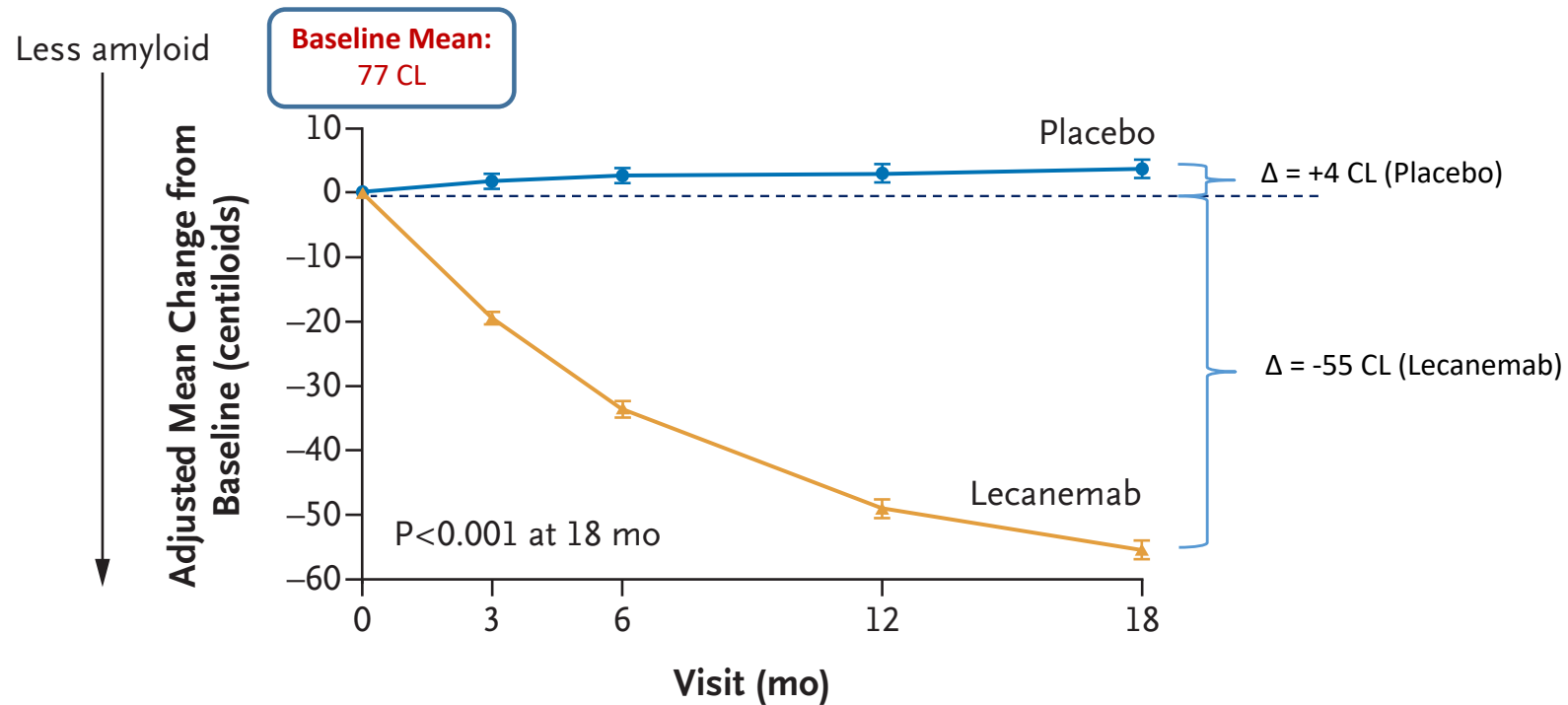
Antikörper	Ak-Spezies	Isotyp	A β -Epitop	A β -Typ	ARIA-E (%)	Apl	Sponsor
Donanemab	Humanisiert	IgG1	A β_{pE3-42} 3-7	F	27	i.v.	Fa. Lilly
Lecanemab	Humanisiert	IgG1	A β_{1-42} 1-16	M < O > F	10	i.v.	Fa. Eisai

Pawlowski et al. Inn Med. 2022 Sep;63(9):1000-1008.

Lecanemab | CLARITY-AD (Phase 3) | Amyloid-PET

N = 1795

Amyloid-PET
(florbetaben, florbetapir, flutemetamol)



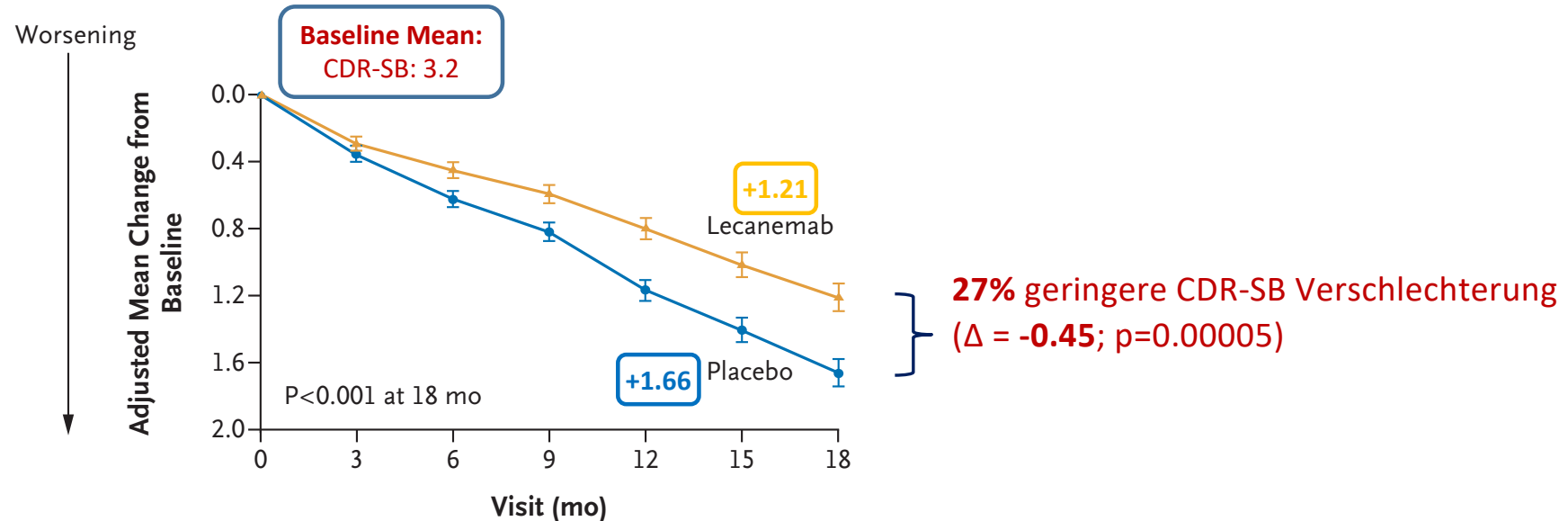
van Dyck et al. N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):9-21.

Lecanemab | CLARITY-AD (Phase 3) | klinischer Endpunkt

N = 1795

CDR-SB

(Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes)
Range: 0-18 [higher scores = greater deficit]



van Dyck et al. N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):9-21.

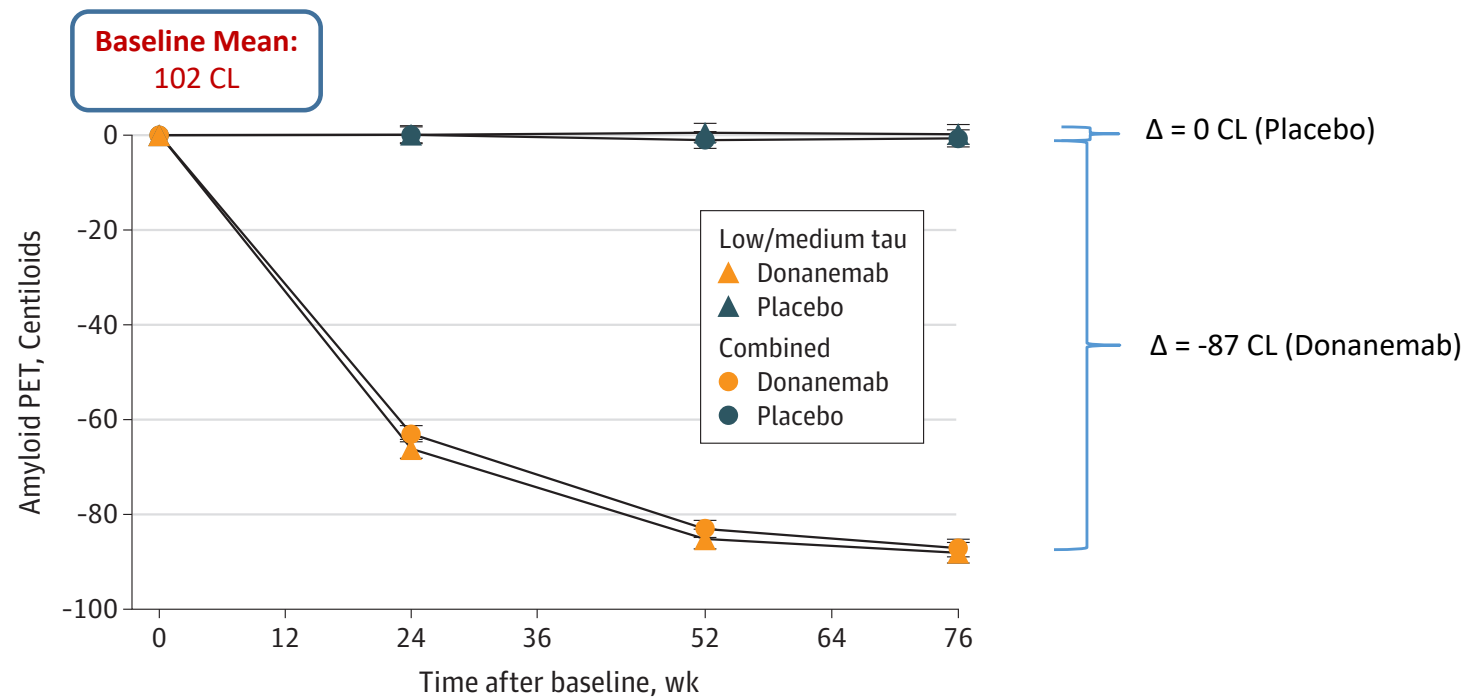
Lecanemab | CLARITY-AD (Phase 3) | Sicherheit – ARIA-E

Gruppe	ARIA-E	Symptomatisch in Gesamtpopulation	Symptomatisch in ARIA-Fällen
Placebo	1.7 %	0 %	0 %
Lecanemab	12.6 %	2.8 %	22 %
APOE4 non-carrier	5.4 %		
APOE4 heterozygot	10.9 %		
APOE4 homozygot	32.6 %		

van Dyck et al. *N Engl J Med.* 2023 Jan 5;388(1):9-21.

Donanemab | TRAILBLAZER-ALZ2 (Phase 3) | Amyloid-PET

N = 1736



Sims et al. JAMA. 2023 Aug 8;330(6):512-527.

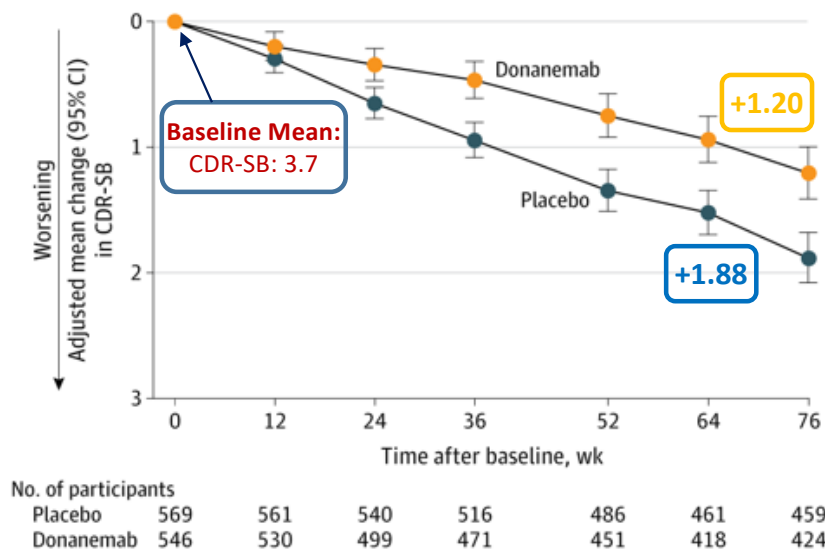
Donanemab | TRAILBLAZER-ALZ2 (Phase 3) | klinischer Endpunkt

N = 1736

CDR-SB

(Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes)
Range: 0-18 [higher scores = greater deficit]

c CDR-SB in low/medium tau population



36% geringere CDR-SB Verschlechterung
 $\Delta\text{LSM} = -0.67$ [95% CI, -0.95 to -0.40] $p < 0.001$

Sims et al. JAMA. 2023 Aug 8;330(6):512-527.

Donanemab | TRAILBLAZER-ALZ2 (Phase 3) | Sicherheit – ARIA-E

Gruppe	ARIA-E	Symptomatisch in Gesamtpopulation	Symptomatisch in ARIA-Fällen
Placebo	1.9 %	0.1 %	0 %
Donanemab	24.0 %	6.1 %	25 %
APOE4 non-carrier	15.7 %		
APOE4 heterozygot	22.8 %		
APOE4 homozygot	40.6 %		

Sims et al. JAMA. 2023 Aug 8;330(6):512-527.

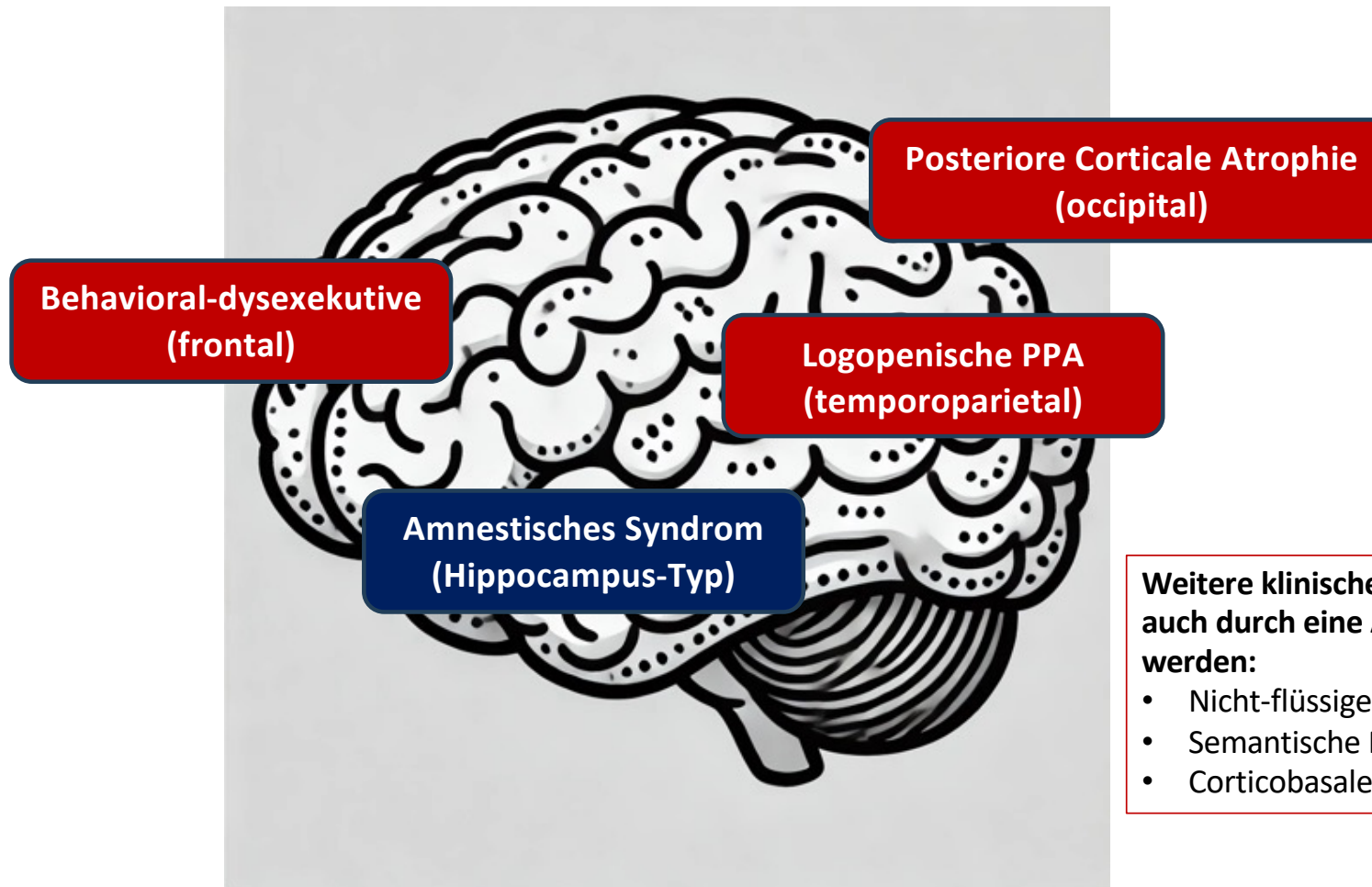
1. S3 – Leitlinie | Demenzen (Stand: 28.11.2023)

2. Appropriate Use Recommendations (AUR) | Lecanemab

- „fill the gap between guidelines and prescribing information“
- USA: Cummings et al. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10(3):362-377
- EU/Deutschland: in Arbeit; erwartet im Laufe Q1/2024

3. Fachinformation | Lecanemab

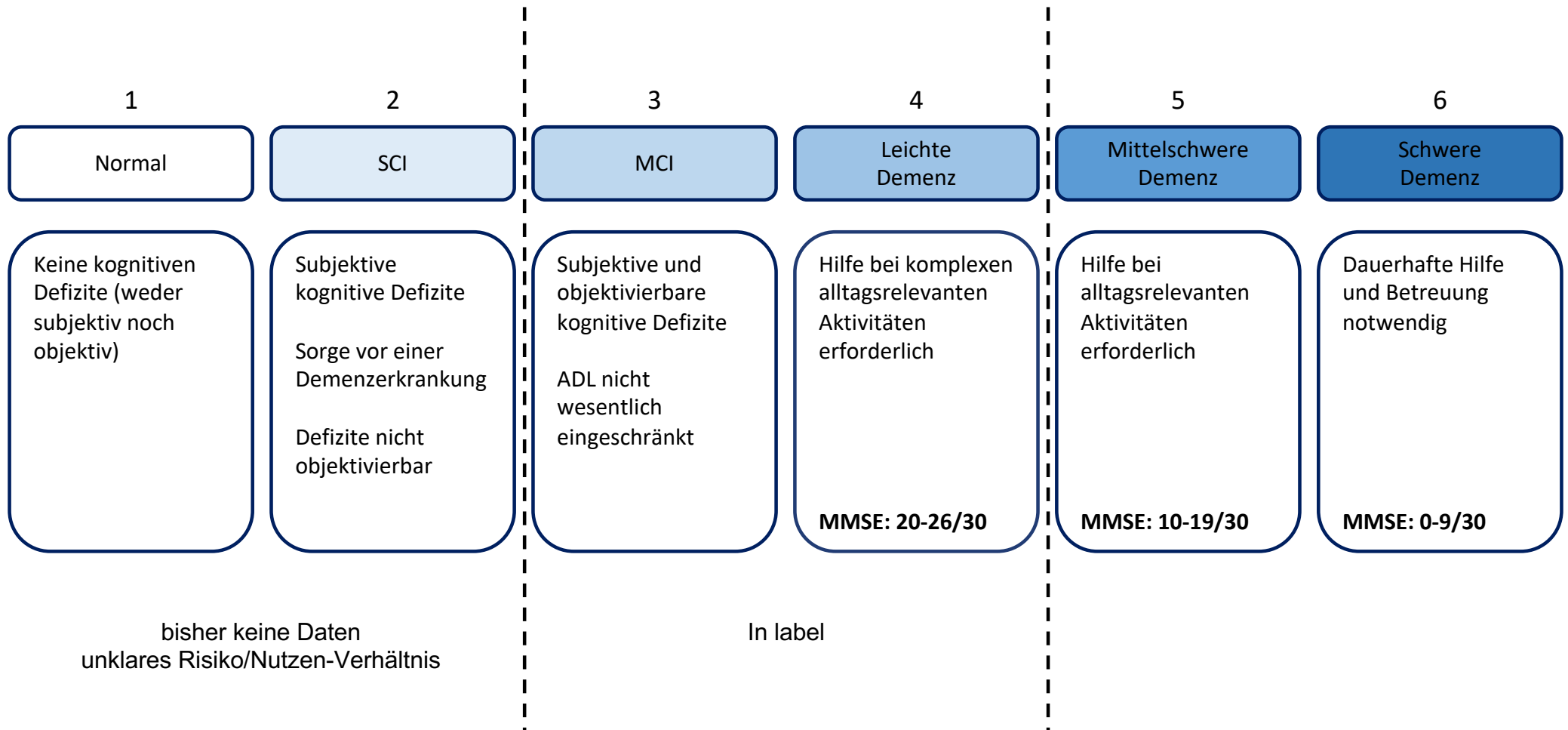
- USA
- EU/Deutschland: in Arbeit; erwartet im Laufe Q1/2024



Weitere klinische Varianten, die in Einzelfällen auch durch eine Alzheimer-Pathologie verursacht werden:

- Nicht-flüssige PPA
- Semantische PPA
- Corticobasales Syndrom

Alzheimer-Krankheit | Klinischer Schweregrad



Alzheimer-Krankheit | Biomarker-basierte Diagnose

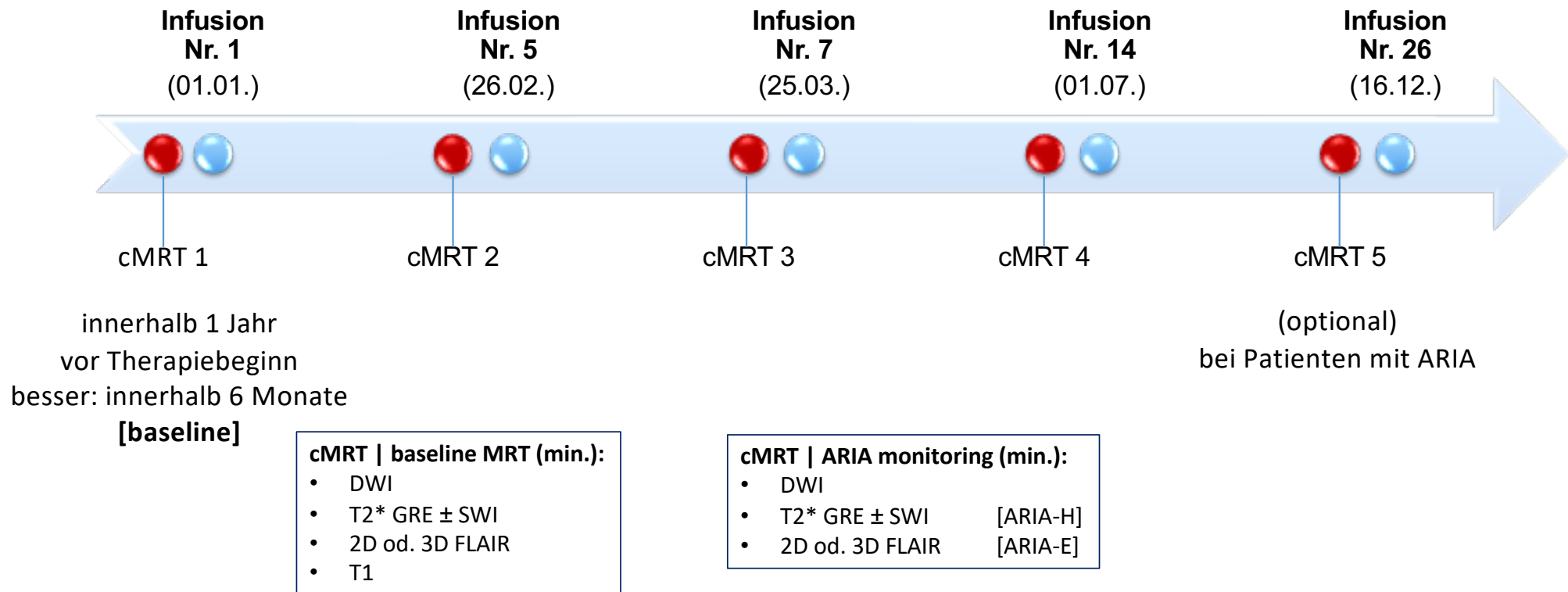
TABLE 2 Intended uses for imaging, CSF, and plasma biomarker assays.

Intended use	CSF	Plasma	Imaging
Diagnosis			
A: (A β proteinopathy)	—	—	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	—	p-tau217	—
Hybrid ratios	p-tau181/A β ₄₂ , t-tau/A β ₄₂ , A β ₄₂ /40	%p-tau217	—
Staging, prognosis, as an indicator of biological treatment effect			
A: (A β proteinopathy)	—	—	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	—	p-tau217	—
Hybrid ratios	p-tau181/A β ₄₂ , t-tau/A β ₄₂ , A β ₄₂ /40	%p-tau217	—
T ₂ : (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other p-tau forms (e.g., p-tau205), non-phosphorylated mid-region tau fragments	MTBR-tau243, other p-tau forms (e.g., p-tau205)	Tau PET
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	GFAP	—
Identification of copathology			
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
V vascular brain injury	—	—	Infarction on MRI or CT, WMH
S α -synuclein	α Syn-SAA	—	

AD Diagnose

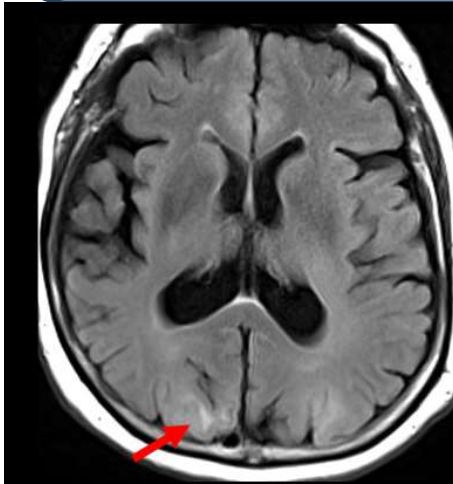
1. PET A β
2. CSF A β ₄₂/A β ₄₀
3. CSF p-Tau₁₈₁/A β ₄₂
4. CSF t-Tau/A β ₄₂

Lecanemab | cMRT (baseline & Verlauf)



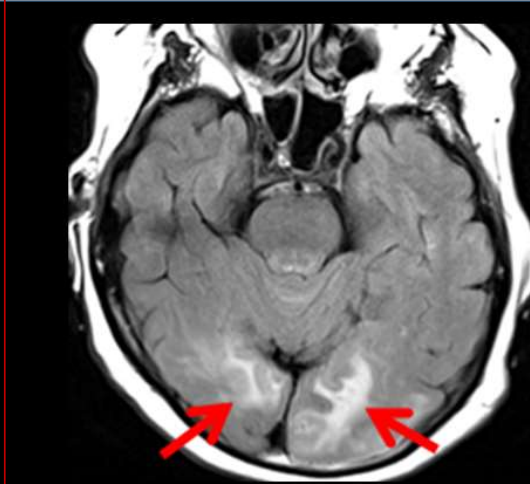
Leichtgradig

1 Lokation & < 5 cm



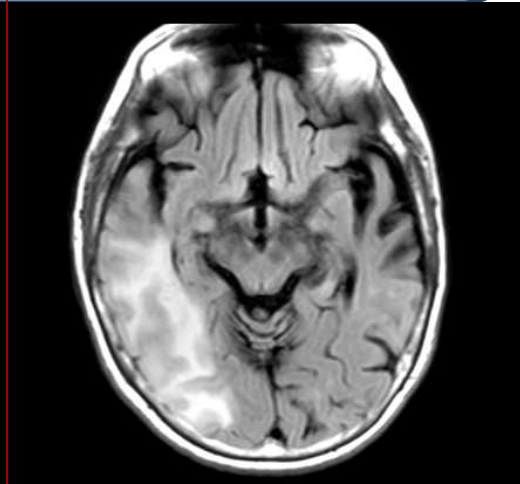
Mittelgradig

1 Lokation & 5-10 cm
oder
≥ 2 Lokationen & jede < 10 cm



Schwergradig

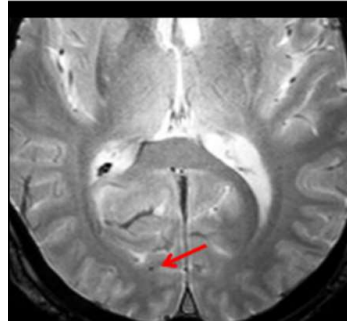
≥ 1 Lokation & > 10 cm



Mikroblutungen

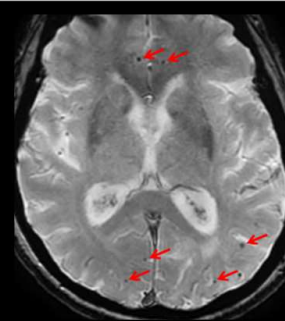
Leichtgradig

≤ 4



Mittelgradig

5-9



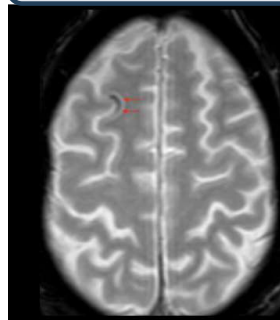
Schwergradig

≥ 10

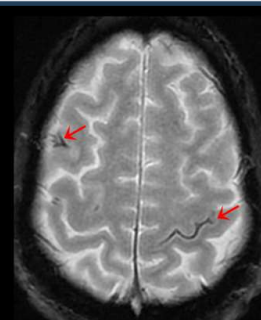


Superfizielle Siderose

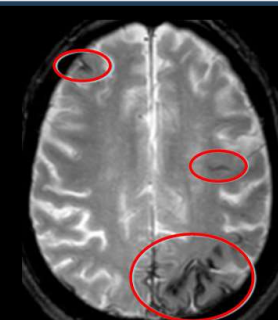
1



2



≥ 3

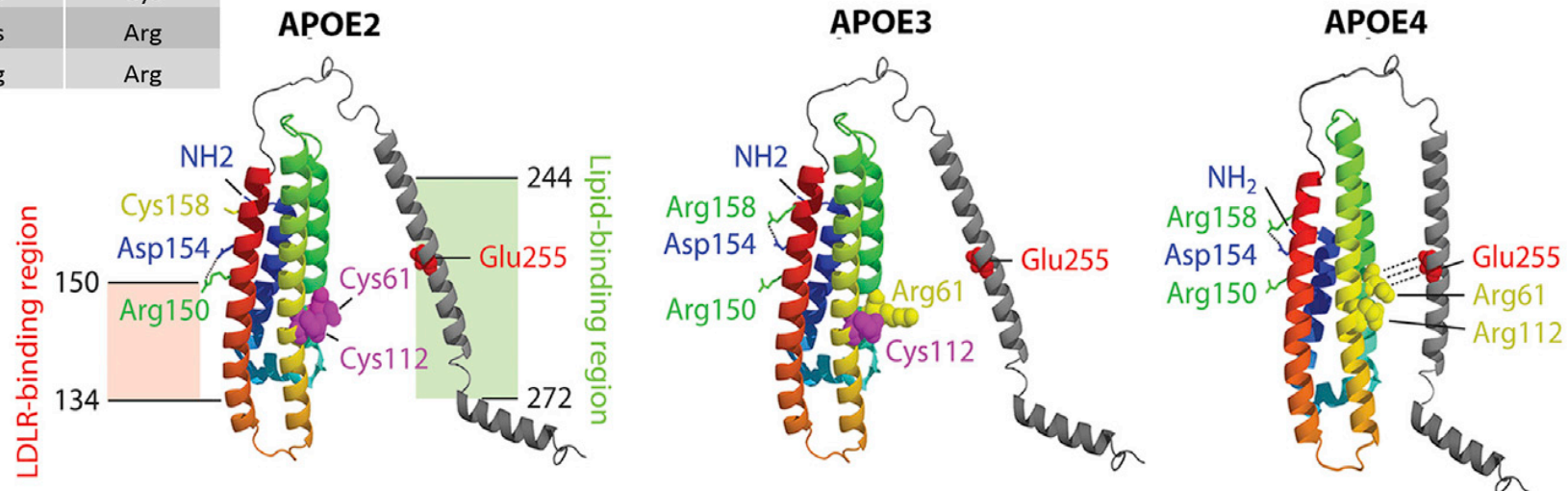


Apolipoprotein E (APOE)-Isoformen

Die 3 (häufigsten) APOE Isoformen: APOE2, APOE3, APOE4

- entstehen durch zwei häufige Polymorphismen (rs429358; C>T & rs7412; C>T) innerhalb des *APOE*-Gens.
 - die für Aminosäurewechsel an den Positionen 112 + 158 des APOE-Proteins.
- Die Haplotyp-Kombination dieser beiden SNPs definiert die Isoform des APOE-Proteins.

	Isoform amino acid (AA) differences	
	AA 112	AA 158
APOE2	Cys	Cys
APOE3	Cys	Arg
APOE4	Arg	Arg



Strukturmodell des nicht-lipidierten APOE-Proteins, (X-ray crystallography).

- Zhong & Weisgraber. J Biol Chem. 2009 Mar 6;284(10):6027-31

APOE4 fördert die Bildung einer Salzbrücke zwischen Arg61 und Glu255 -> Interaktion zwischen der N- & C-terminalen Domäne.

Belloy et al. Neuron. 2019 Mar 6;101(5):820-838.

APOE-Genotyp

- Der häufigste *APOE*-Genotyp (*APOE* $\epsilon 3/\epsilon 3$): 62 % der kognitiv gesunden Menschen.
- ***APOE* $\epsilon 4$ Allel Träger:**
 - ca. 24 % der kognitiv gesunden Menschen.
 - ca. 55–75 % der Patienten mit Alzheimer-Krankheit.

<i>APOE</i> genotype	Frequency in cognitively healthy individuals (%) ²⁸⁶	Frequency in patients with AD (%) ²⁸⁶	Odds ratio for AD development ⁹	Odds ratio for amyloid positivity at 70 years of age ⁸⁵	
				Cognitively healthy	Mild cognitive impairment
<i>APOE</i> * $\epsilon 2/\epsilon 2$	0.7	0.3	0.56	NA	NA
<i>APOE</i> * $\epsilon 2/\epsilon 3$	11.0	4.6	0.56	0.34	0.59
<i>APOE</i> * $\epsilon 3/\epsilon 3$	62.3	34.3	1.00	1.00	1.00
<i>APOE</i> * $\epsilon 2/\epsilon 4$	1.9	2.6	2.64	4.29	2.38
<i>APOE</i> * $\epsilon 3/\epsilon 4$	22.2	43.4	3.63	2.94	3.52
<i>APOE</i> * $\epsilon 4/\epsilon 4$	1.9	14.8	14.49	18.76	14.50

data from: Alzgene. Meta-analysis of all published AD association studies (case-control only)
*APOE*_E2/3/4. Alzgene <http://www.alzgene.org/Meta.asp?GeneID=83> (2010).

Yamazaki et al. Nat Rev Neurol. 2019 Sep;15(9):501-518.

APOE-Genotyp in den beiden Phase 3 A β -Antikörper Studien

APOE-Genotyp	CLARITY-AD	TRAILBLAZER-2 (low/med. tau)	TRAILBLAZER-2 (combined tau)
Noncarrier ($\epsilon 2/\epsilon 2$; $\epsilon 2/\epsilon 3$; $\epsilon 3/\epsilon 3$)	31,3 %	28,0 %	29,5 %
Carrier ($\epsilon 2/\epsilon 4$; $\epsilon 3/\epsilon 4$; $\epsilon 4/\epsilon 4$)	68,7 %	72,0 %	70,5 %
heterozygote ($\epsilon 2/\epsilon 4$; $\epsilon 3/\epsilon 4$)	53,3 %	55,9 %	53,8 %
homozygote ($\epsilon 4/\epsilon 4$)	15,5 %	16,1 %	16,7 %

data from: van Dyck et al. N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):9-21.

data from: Sims et al. JAMA. 2023 Aug 8;330(6):512-527.

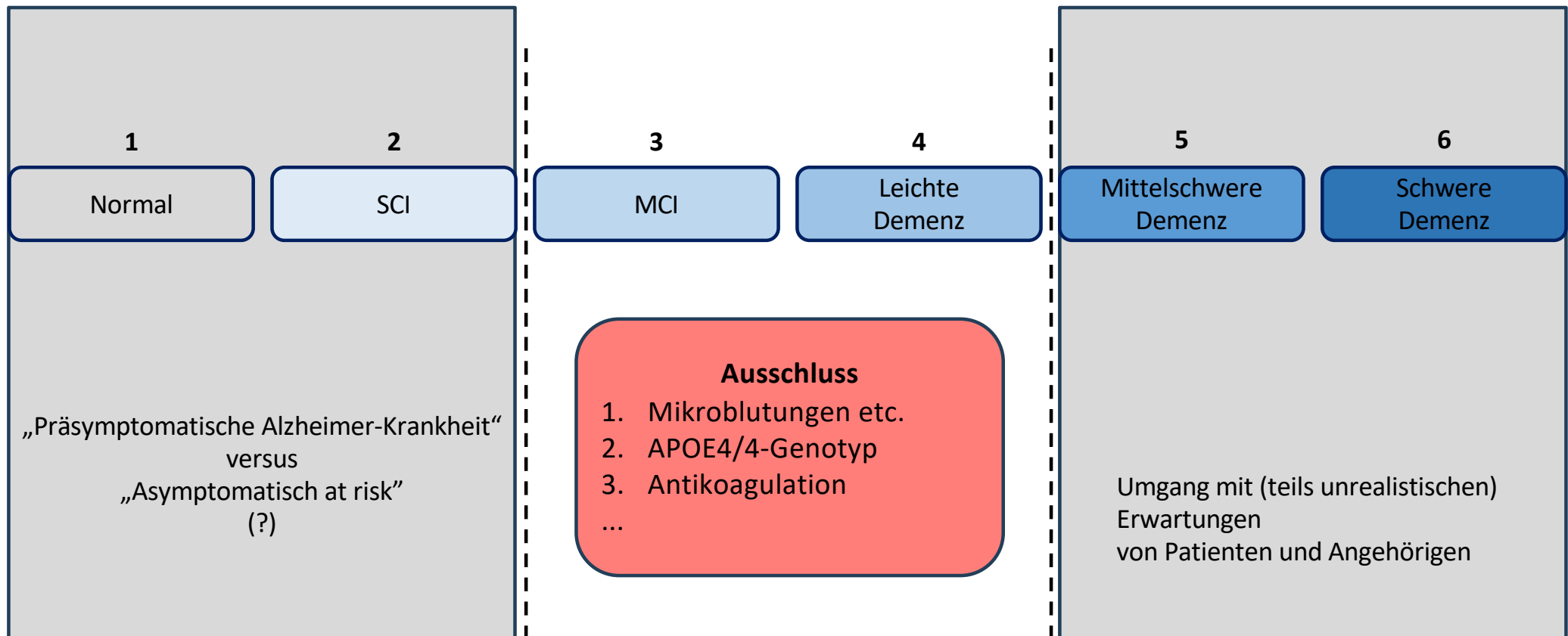
Zusammenfassung

Klinisches Alzheimer-Syndrom

1. Amnestisches Syndrom
2. Frontale Variante
3. Logopenische PPA
4. Corticobasales Syndrom
5. Seltene Varianten

Biomarker-Diagnose

1. PET A β
2. CSF A β_{42} /A β_{40}
3. CSF p-Tau₁₈₁/A β_{42}
4. CSF t-Tau/A β_{42}

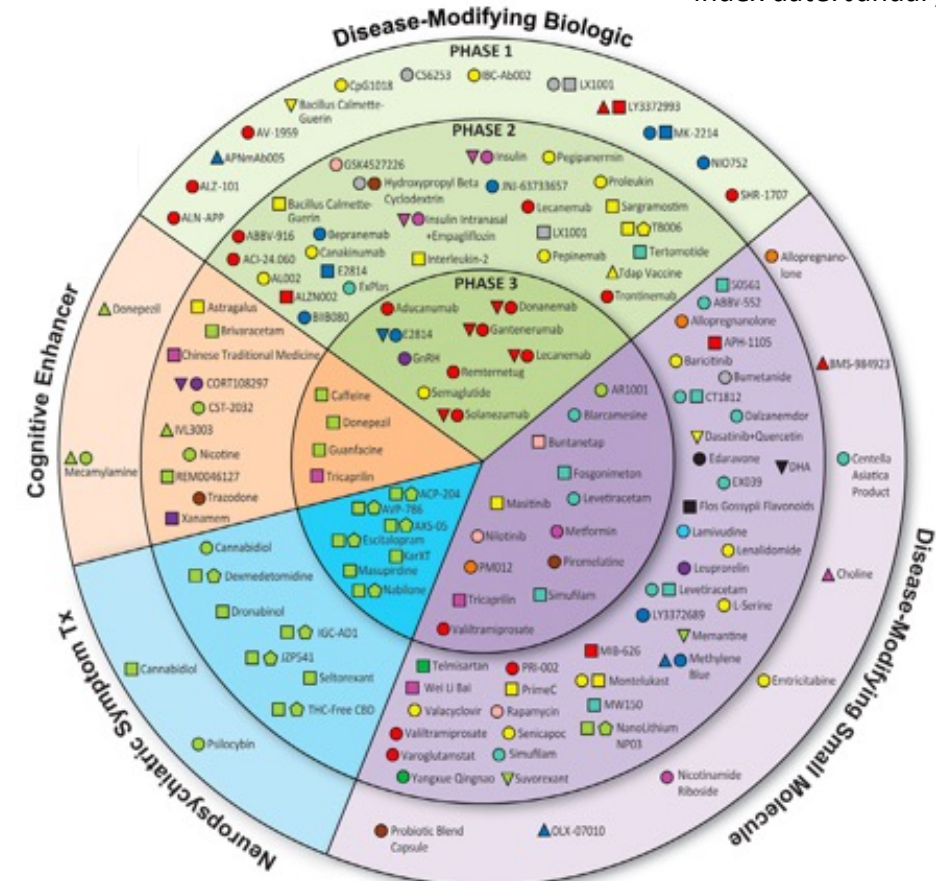


Subject Characteristics (shape)

- ▲ Healthy Volunteers
- ▼ Preclinical
- Prodromal / Prodromal-Mild
- Mild-Moderate Dementia
- ⬠ Severe Dementia

Mechanism of Action (color)

- Amyloid
- ApoE, Lipids and Lipoprotein Receptors
- Epigenetic Regulators
- Growth Factors and Hormones
- Inflammation/Immunity
- Metabolism/Bioenergetics
- Neurogenesis
- Neurotransmitter Receptors
- Oxidative Stress
- Proteostasis/Proteinopathies
- Synaptic Plasticity/Neuroprotection
- Tau
- Vasculature
- Other



World Alzheimer Report 2023

Reducing dementia risk: never too early, never too late



Long, Benoist, Weidner 2023. World Alzheimer Report 2023.

Alzheimer-Krankheit | Drug Development Pipeline 2024

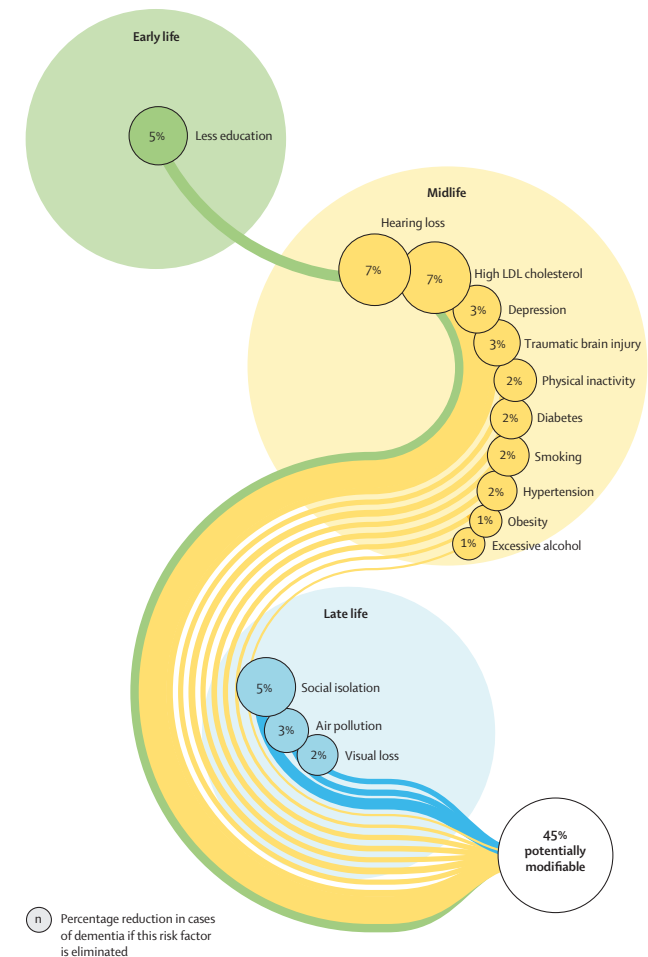
The Lancet Commissions



Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the *Lancet* standing Commission

Gill Livingston, Jonathan Huntley, Kathy Y Liu, Sergi G Costafreda, Geir Selbæk, Suvarna Alladi, David Ames, Sube Banerjee, Alistair Burns, Carol Brayne, Nick C Fox, Cleusa P Ferri, Laura N Gitlin, Robert Howard, Helen C Kales, Mika Kivimäki, Eric B Larson, Noeline Nakasujja, Kenneth Rockwood, Quincy Samus, Kokoro Shirai, Archana Singh-Manoux, Lon S Schneider, Sebastian Walsh, Yao Yao, Andrew Sommerlad*, Naaheed Mukadam*

- | | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| 1. Wenig Bildung | 9. Alkohol (≥ 21 UK units) |
| 2. Hörstörungen | 10. TBI |
| 3. Sehstörungen | 11. Luftverschmutzung |
| 4. Rauchen | 12. Depressionen |
| 5. Arterielle Hypertonie | 13. Soziale Isolation |
| 6. Diabetes mellitus | 14. Körperliche Inaktivität |
| 7. Adipositas | |
| 8. Erhöhtes LDL-Cholesterin | |



Livingston et al. *Lancet*. 2024 Aug 10;404(10452):572-628.



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

matthias.pawlowski@ukmuenster.de

