



Neue Therapien zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit

PD Dr. Dr. med. Matthias Pawlowski

Prof. Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl
Chair

Department of Neurology with Institute of Translational Neurology

University of Münster



IMMUNOSTROKE



MESINFLAME



Living Guideline

S3-Leitlinie Demenzen 2023



Deutsche Gesellschaft für
Psychiatrie und Psychotherapie,
Psychosomatik und
Nervenheilkunde e.V.

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	038-013	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

S3-Leitlinie Demenzen

Langversion – Stand: 28.11.2023, Version: 4.0

Jessen & Dodel et al. S3-Leitlinie Demenzen vom 28.11.2023 (AWMF-Registernummer 038/013)

S3-Leitlinie Demenzen 2023

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 mittelschwere 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.	

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 schwere 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?

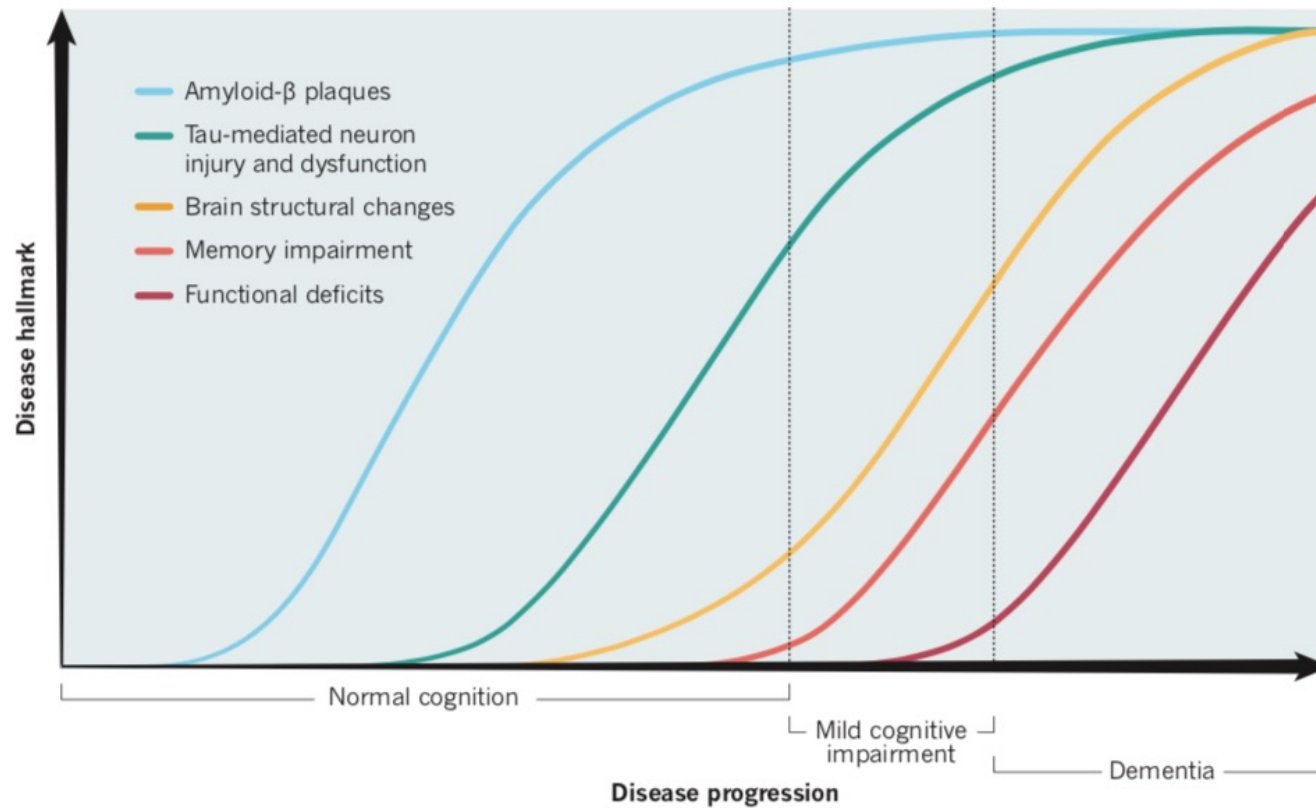
63	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der Alzheimer-Demenz langfristig einzusetzen, auch bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik.	

Alzheimer-Diagnosekriterien | Historische Entwicklung

	NINCDS-ADRA	IWG	IWG	NIA-AA	IWG	IWG-AA	NIA-AA	IWG
	1984	2007	2010	2011	2014	2016	2018	2021
Setting	Forschung & Klinik	Forschung	Forschung	Forschung & Klinik	Forschung ("IWG-2")	Forschung	Forschung	Forschung & Klinik
Klinische Kriterien	Demenz (Gedächtnis + weitere Domäne)	Amnestisches Syndrom	Amnestisches Syndrom oder 3 Varianten	MCI oder Demenz (amnestisches oder 3 Varianten)	Amnestisches Syndrom oder 3 Varianten	keine	keine	Amnestisches Syndrom oder 3 Varianten oder CBS oder nfPPA oder svPPA
Biomarker Kriterien	keine	CSF-Biomarker, T1, FDG-PET, Aβ-PET, AD Mutation	CSF-Biomarker (Aβ ↓ + p-Tau ↑ oder t-Tau) oder Aβ-Pathologie (PET)	Aβ-Pathologie (CSF/PET) oder Neurodegeneration (t-Tau, p-Tau, T1, FDG-PET)	Aβ- & Tau-Pathologie (CSF) oder Aβ-Pathologie (PET)	Aβ- & Tau-Pathologie (CSF oder PET)	Aβ- & Tau-Pathologie (CSF oder PET)	Aβ- & Tau-Pathologie (CSF oder PET)

(NIA)-AA 2023
revised Criteria for Alzheimer Disease

Alzheimer-Krankheit | “Jack-Modell”



Alzheimer-Kriterien | NIA-AA Research Framework 2018

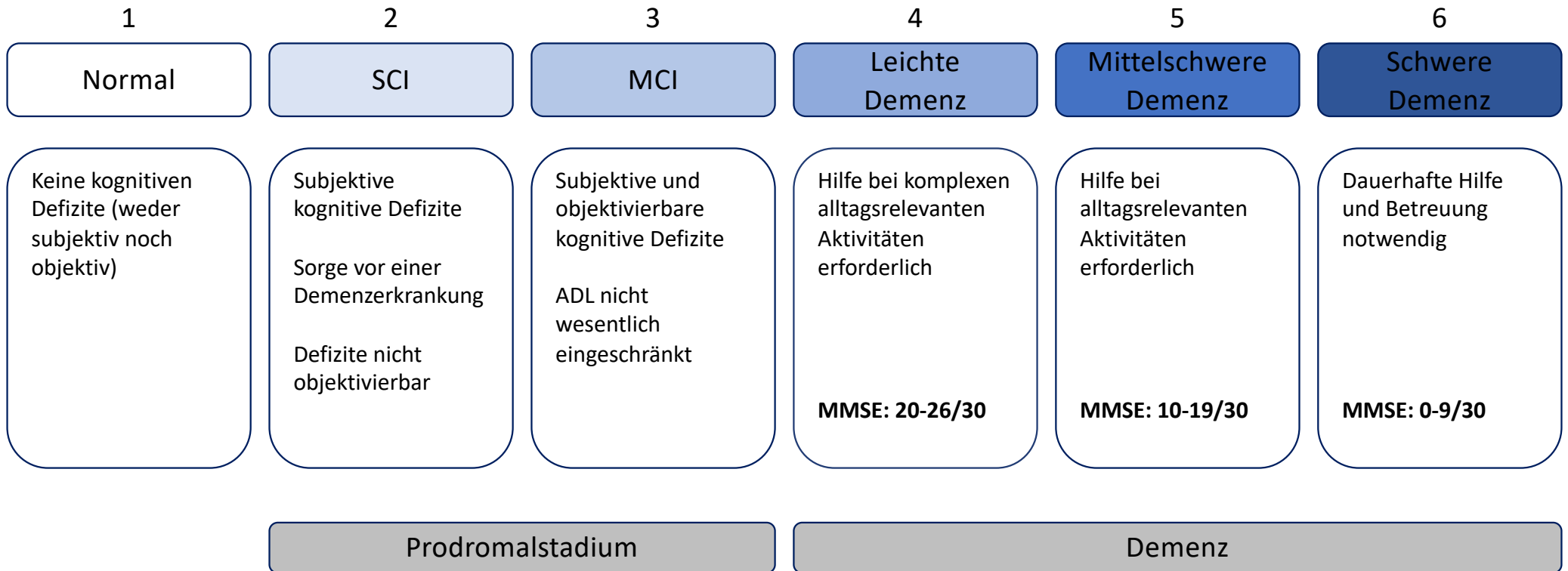
A-T-(N)-	Alzheimer Biomarker normal
A+T-(N)-	Amyloid-Pathologie
A+T+(N)-	Alzheimer-Krankheit
A+T+(N)+	Alzheimer-Krankheit
A+T-(N)+	Alzheimer Pathologie und Nicht-Alzheimer Pathologie
A-T+(N)-	Nicht-Alzheimer Pathologie
A-T-(N)+	Nicht-Alzheimer Pathologie
A-T+(N)+	Nicht-Alzheimer Pathologie



Alzheimer Continuum

Binäre AT(N)-Klassifikation

Alzheimer-Kriterien | Schweregrad-Stadien



Alzheimer-Krankheit | Klinisches Syndrom & Biomarker

Klinische (Alzheimer)-Syndrome

Hippocampus-Typ:

- amnestisches Syndrom

Klassische Varianten:

- Frontal: behaviorale-dysexekutive Variante
- Temporal: logopenische primär progressive Aphasie (lvPPA)
- Occipital: posteriore corticale Atrophie (PCA)

Weitere Syndrome (meist FTLD):

- nicht-flüssige primär progressive Aphasie (nfPPA)
- semantische primär progressive Aphasie (svPPA)
- corticobasales Syndrom (CBS)

Alzheimer-Biomarker | AT(N)-System

Amyloid-Pathologie:

- CSF: $A\beta_{1-42}$ oder $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$
- PET: $A\beta$

Tau-Pathologie:

- CSF: p-Tau₁₈₁ (p-Tau₂₁₇; p-Tau₂₃₁)
- PET: Tau

Neurodegeneration:

- CSF: t-Tau
- MRT: Atrophie (MTA-, ERICA-, Koedam-Score)
- PET: FDG

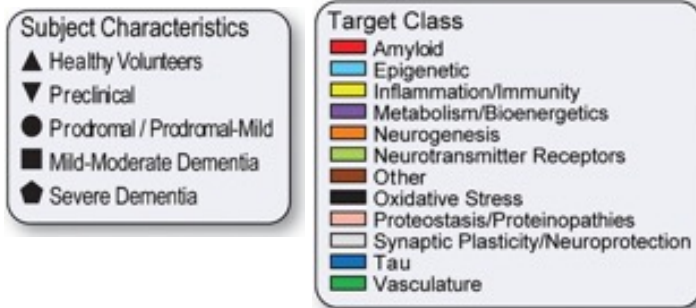
(NIA)-AA Kriterien 2023 | AT₂NIVS-Biomarker

Kategorie	ATN	CSF / Blut	Imaging
Core 1 AD-Pathologie	A	A β ₄₂	Amyloid-PET
	T1	p-Tau ₁₈₁	
		p-Tau ₂₁₇	
		p-Tau ₂₃₁	
Core 2 AD-Pathologie	T2	p-Tau ₂₀₅	Tau-PET
		MTBR-243	
		non-p-Tau	
Unspezifische AD-Pathophysiologie	N	NfL	cCT/MRT: Atrophie
			FDG-PET: Hypometabolismus
non-AD CoPathologie	V		cCT/MRT: Infarkte
			cCT/MRT: WMH
	S	α Syn-SAA	

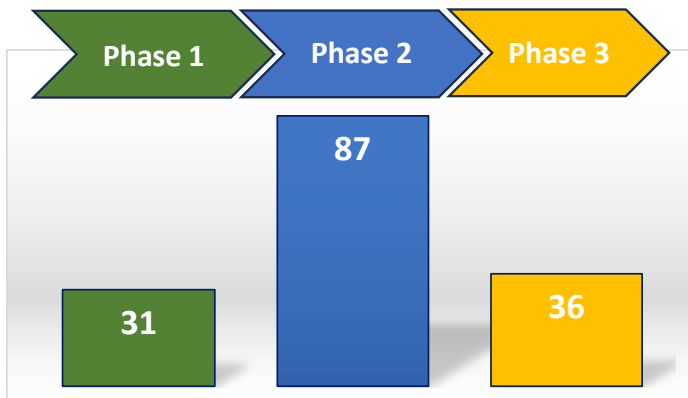
modifiziert nach: Jack et al. 2023 <https://aaic.alz.org/diagnostic-criteria.asp#guidelines>

Alzheimer Krankheit | Drug Development Pipeline 2023*

* index date: January 1, 2023

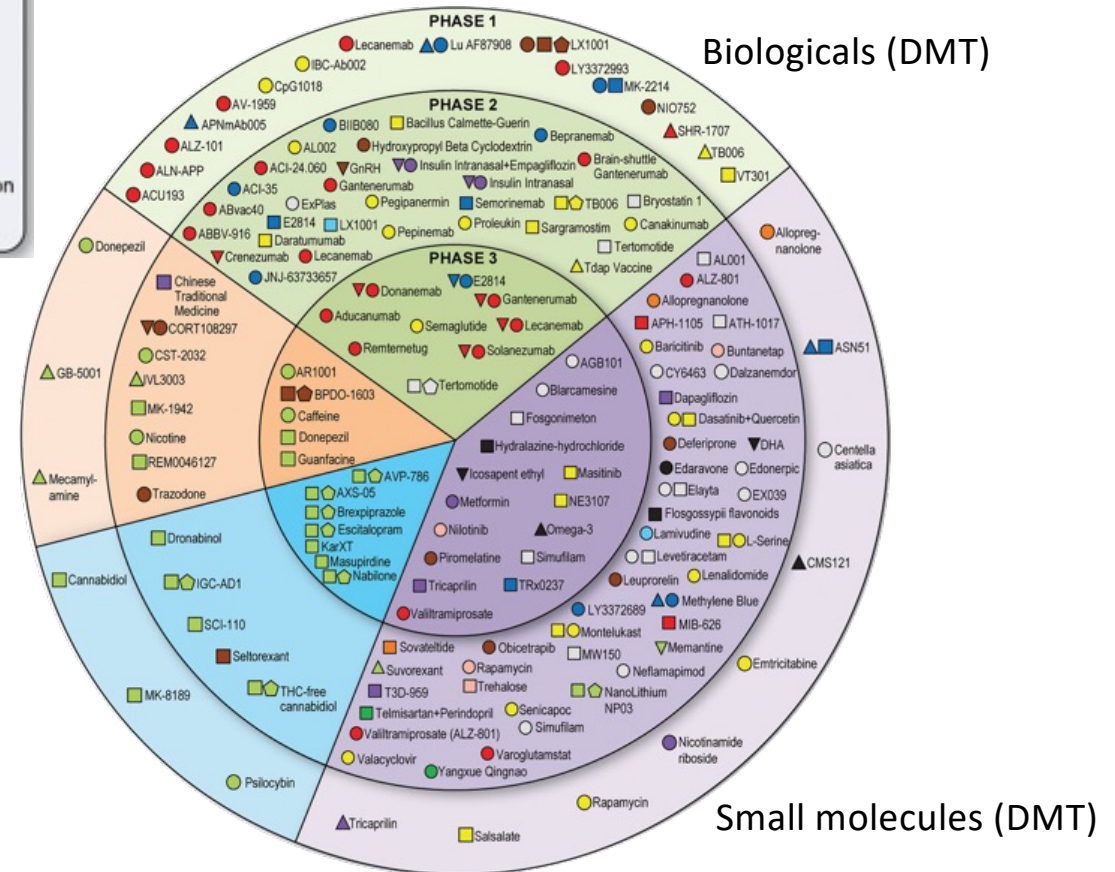


Substanzen (N=141)



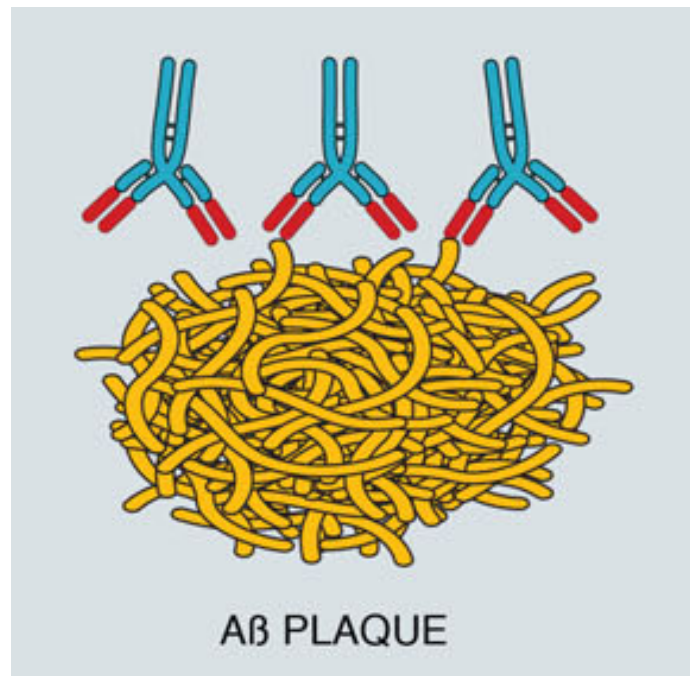
CADRO Mechanismen

Aβ:	N=22 (16%)
Tau:	N=13 (9%)
Inflammation:	N=24 (17%)
Andere:	N=82 (58%)

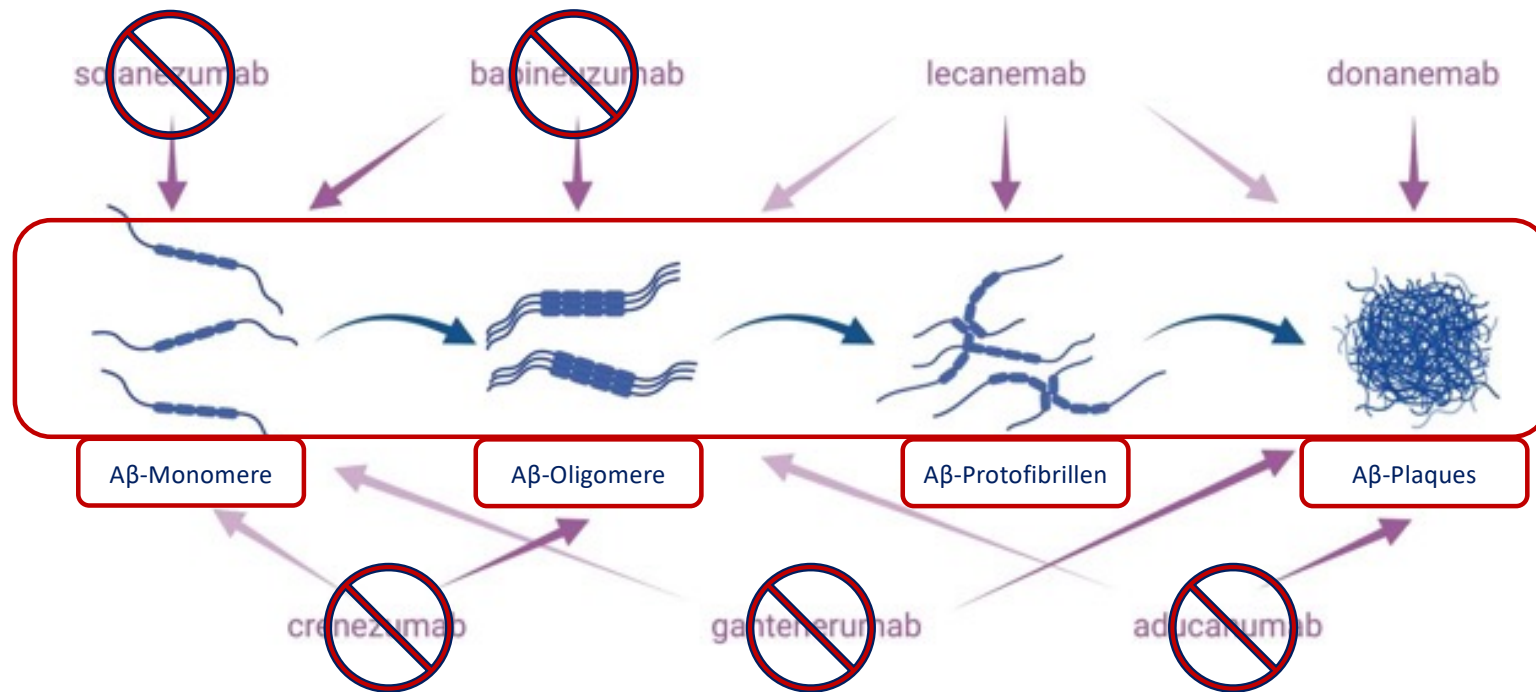


Cummings et al. *Alzheimers Dement* (N Y). 2023 May 25;9(2):e12385

A β -Antikörper



A β -Antikörper | Bindungspräferenz für A β -Aggregationszustände



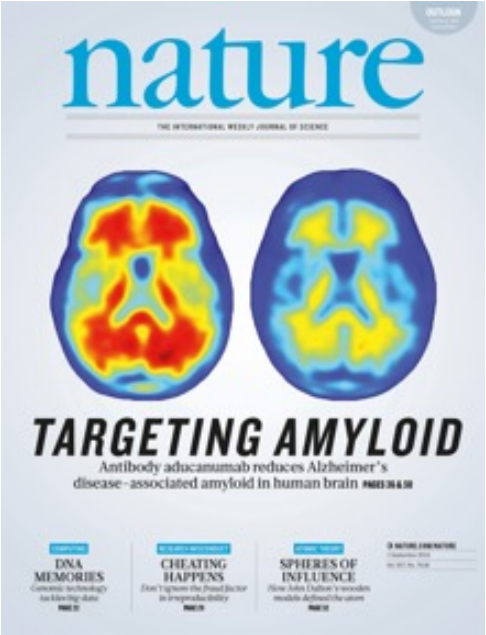
Perneckzy et al. Brain. 2023 Mar 1;146(3):842-849

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

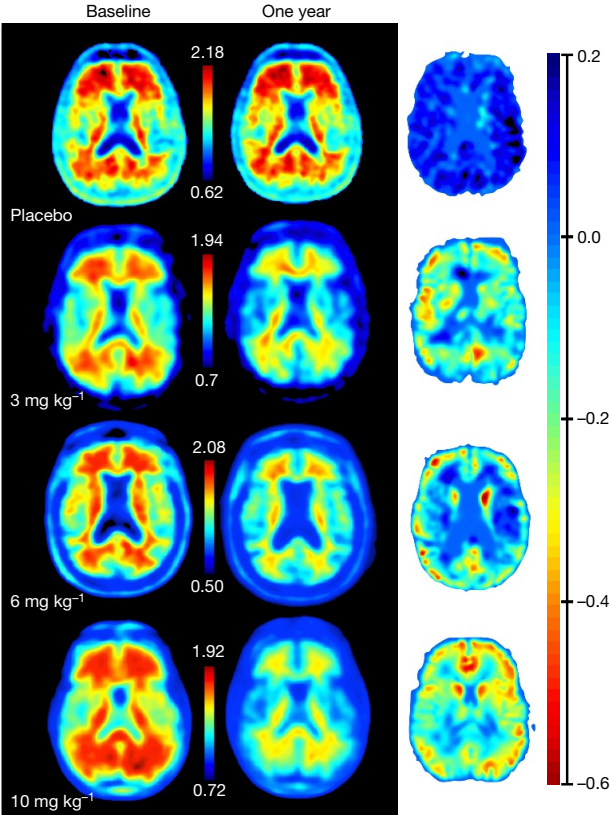
Antikörper	Ak-Spezies	Isotyp	A β -Epitop	A β -Typ	ARIA-E (%)	Apl	Sponsor
Donanemab	Humanisiert	IgG1	A β_{pE3-42} 3-7	F	27	i.v.	Fa. Lilly
Lecanemab	Humanisiert	IgG1	A β_{1-42} 1-16	M < O > F	10	i.v.	Fa. Eisai

Pawlowski & Warnecke. Inn Med. 2022 Sep;63(9):1000-1008

Aducanumab | PRIME (Phase 1b)



Reduktionen der cerebralen A β -Plaques

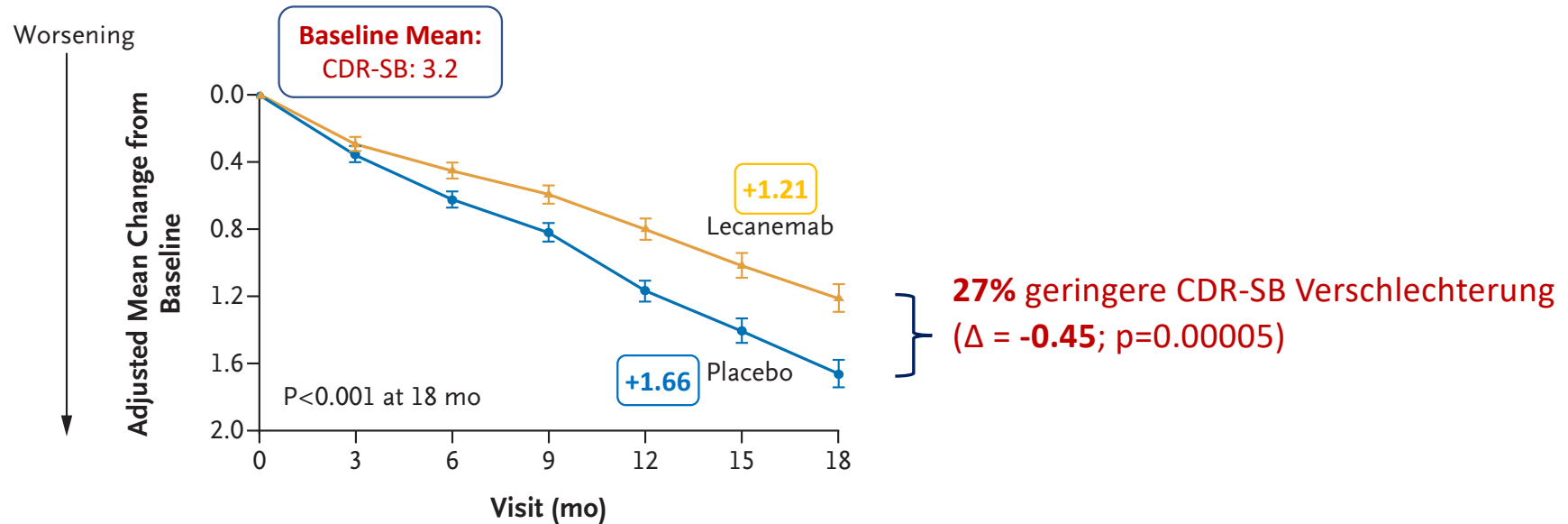


Sevigny et al. Nature. 2016 Sep 1;537(7618):50-6

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

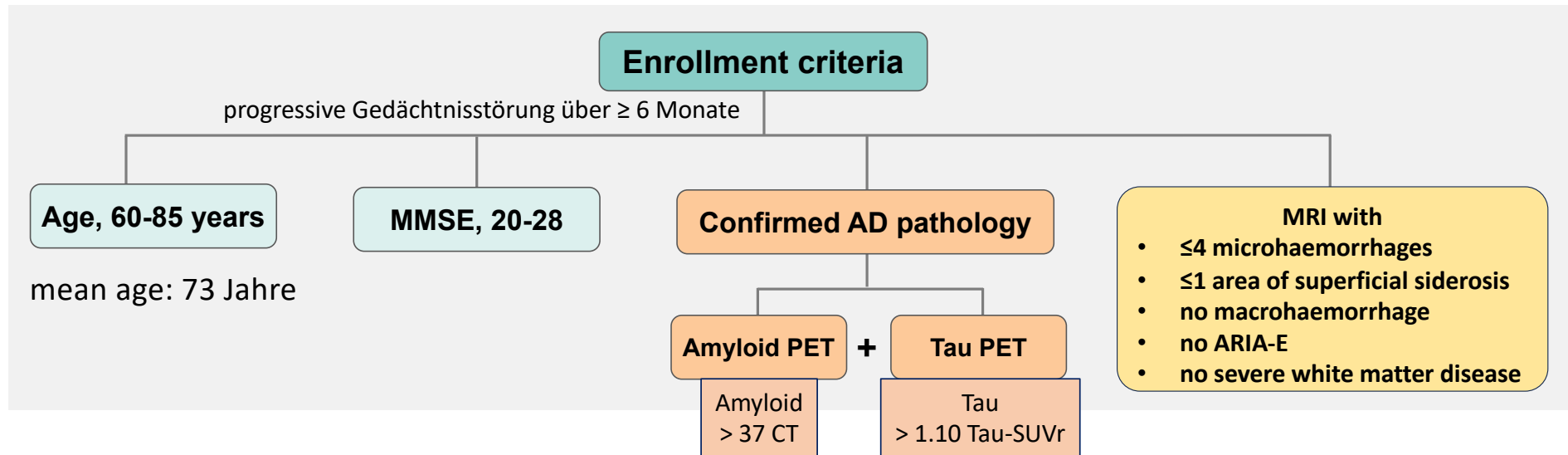
N = 1795

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



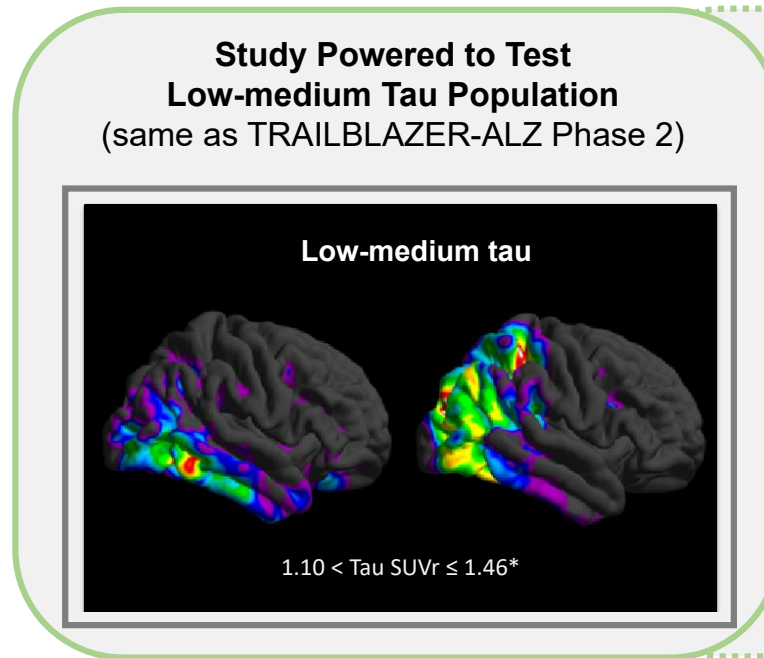
Donanemab | TRAILBLAZER-ALZ 2 Übersicht

N = 1736

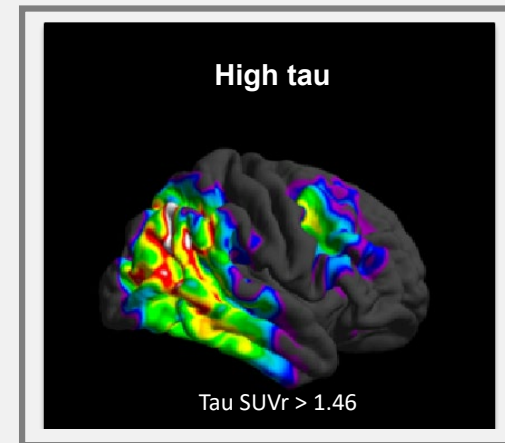


modified from: 2023 Eli Lilly and Company @AAIC July 2023

TRAILBLAZER-ALZ 2 | Einschlusskriterium Tau-PET



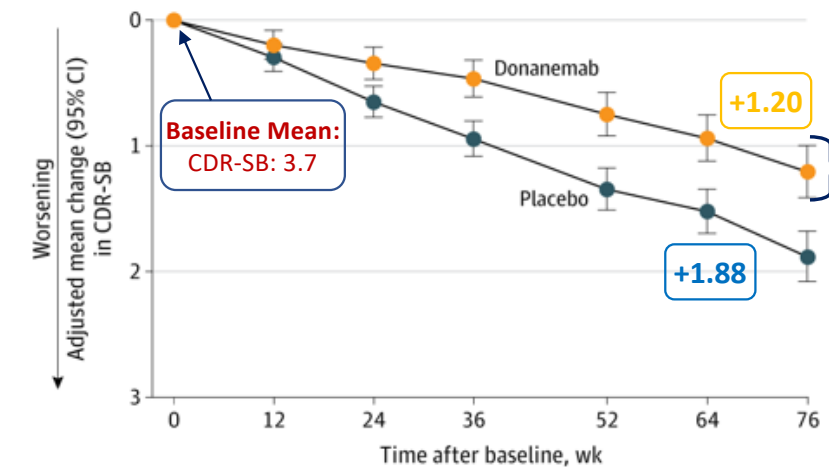
Study allowed enrollment of high tau participants so efficacy could be tested in combined population (low-medium plus high tau)



TRAILBLAZER-ALZ 2 | Sekundärer klinischer Endpunkt

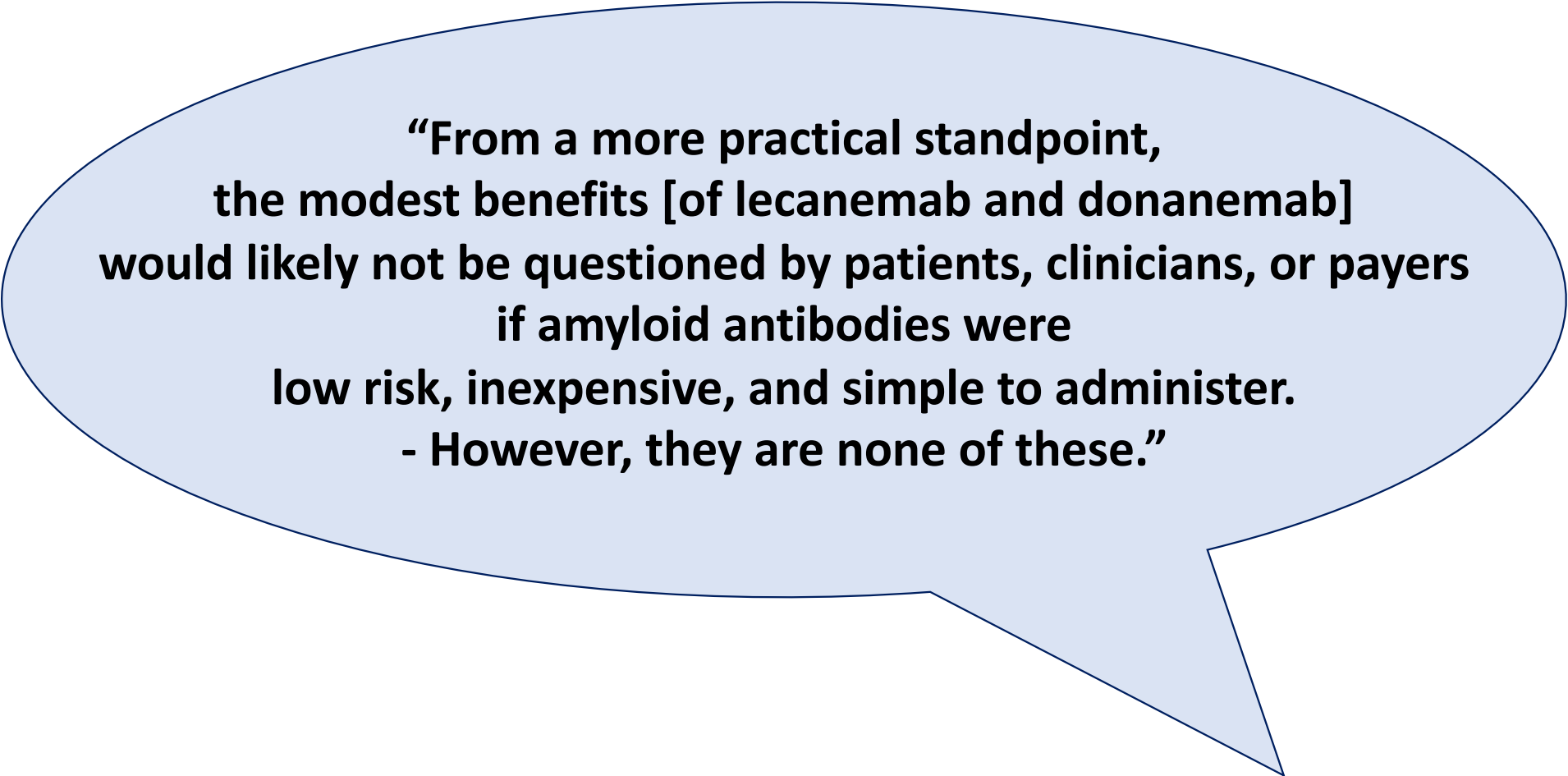
CDR-SB
 (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes)
 Range: 0-18 [higher scores = greater deficit]

c CDR-SB in low/medium tau population **Low/Medium Tau Population**



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

No. of participants	
Placebo	569 561 540 516 486 461 459
Donanemab	546 530 499 471 451 418 424



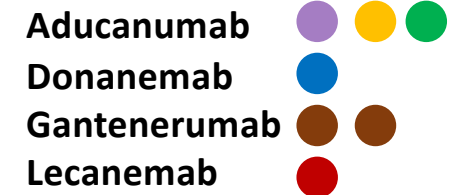
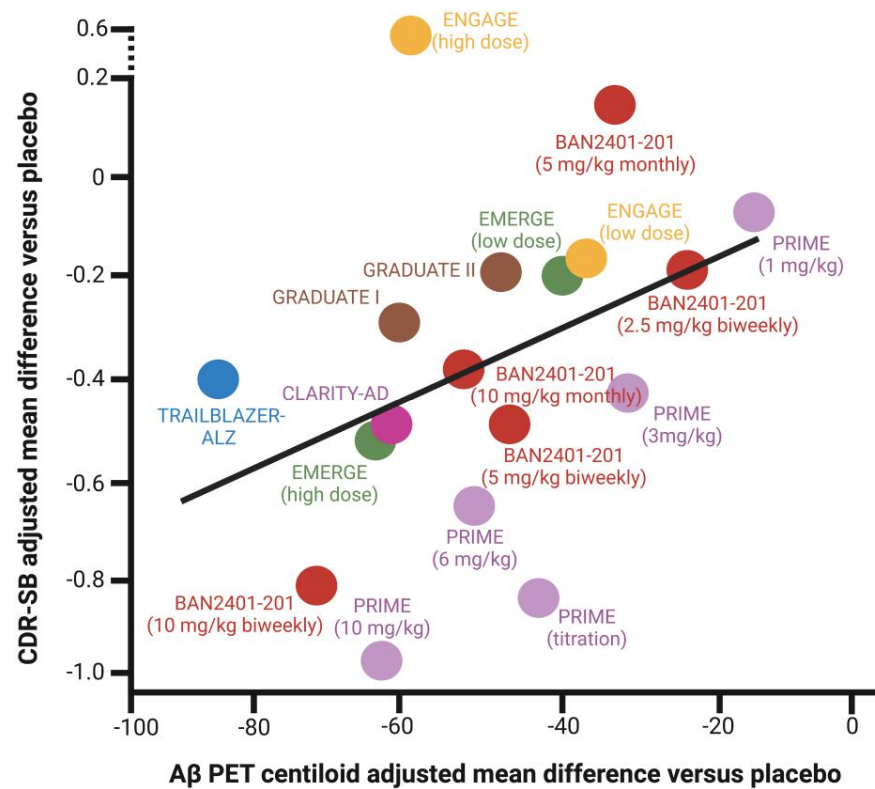
**“From a more practical standpoint,
the modest benefits [of lecanemab and donanemab]
would likely not be questioned by patients, clinicians, or payers
if amyloid antibodies were
low risk, inexpensive, and simple to administer.
- However, they are none of these.”**

A β -Antikörper | Offene Fragen & Herausforderungen

- Klinischer Effekt
 - Individuelle Bewertung der klinischen Bedeutsamkeit
 - A β -Plaque-Reduktion (on-target Effekt): Geschwindigkeit & Effektgröße (Surrogatparameter)
 - Welche Patienten profitieren am meisten & Individuelle Nutzenabschätzung
- Nebenwirkungen & Sicherheit
 - Individuelle Risikoabschätzung
 - Orale Antikoagulation & Gewebsplasminogenaktivatoren
- Implementierung
 - Strukturelle Herausforderungen
 - In-label Behandlung vs. Off-label Behandlung
 - Kriterien für Therapieabbruch bzw. Therapieende
- Zulassungsverfahren, Kosten, AMNOG, Erstattung, NUB etc.

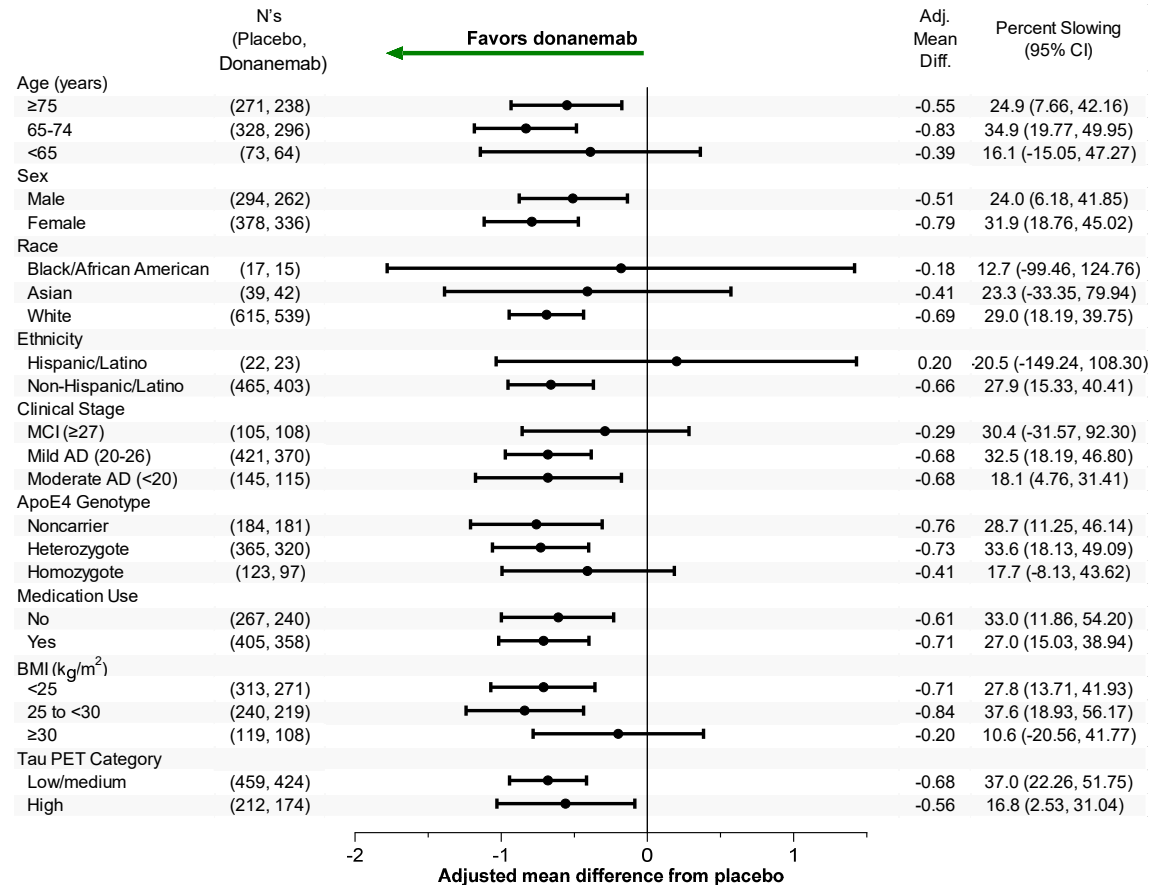
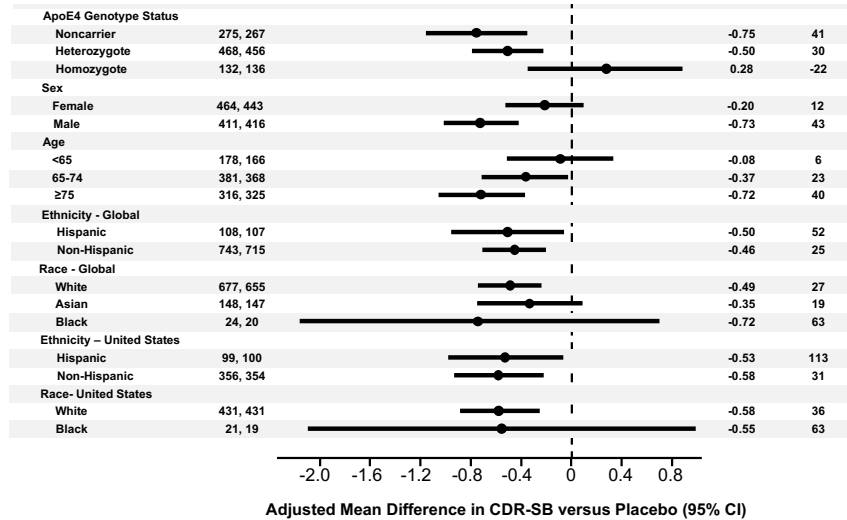
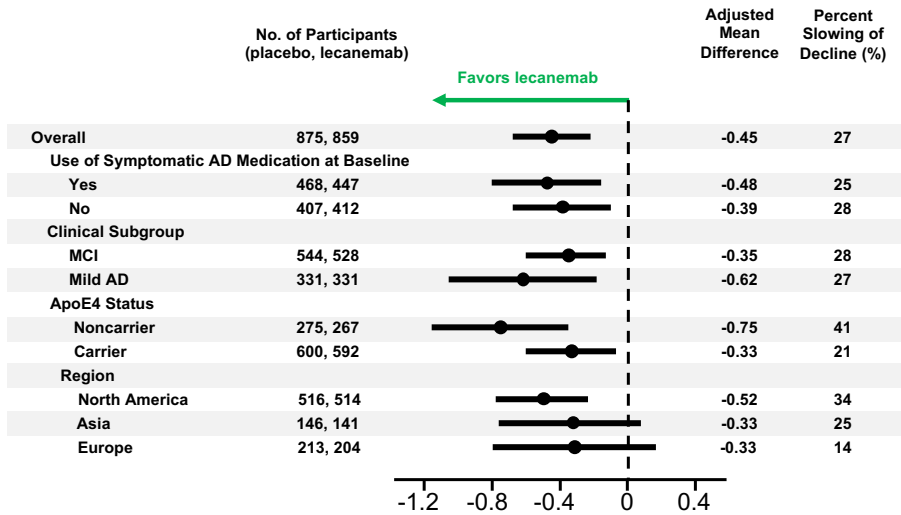
A β -Plaque-Reduktion | Surrogatparameter

CDR-SB
[mean diff. vs. placebo]



A β PET [centiloids]

Subgruppen-Analyse



van Dyck et al. N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):9-21
Sims et al. JAMA. 2023 Aug 8;330(6):512-527

Sicherheit | ARIA

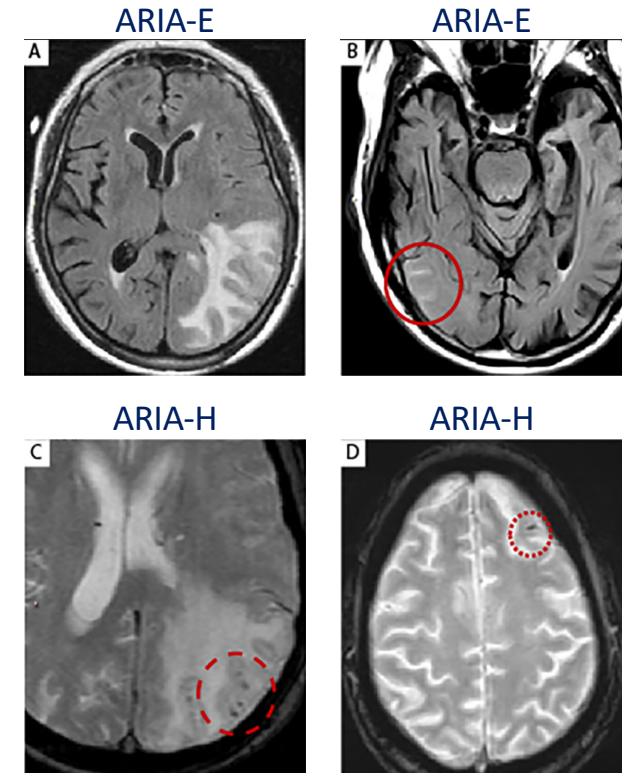
ARIA – Amyloid-related imaging abnormalities

Lecanemab (CLARITY)

- ARIA-E (Gesamt)
 - Placebo: 1.7 % (0.0 % symptomatisch)
 - Lecanemab: **12.6 %** (2.8 % symptomatisch)
- ARIA-E (nach APOE-Genotyp)
 - APOE4 non-carrier 5.4 %
 - APOE4 heterozygot 10.9 %
 - APOE4 homozygot 32.6 %

Donanemab (TRAILBLAZER-ALZ-2)

- ARIA-E (Gesamt)
 - Placebo: 1.9 % (0.1 % symptomatisch)
 - Donanemab: **24.0 %** (6.1 % symptomatisch)
- ARIA-E (nach APOE-Genotyp)
 - APOE4 non-carrier 15.7 %
 - APOE4 heterozygot 22.8 %
 - APOE4 homozygot 40.6 %



Barakos et al. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(2):211-220

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

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

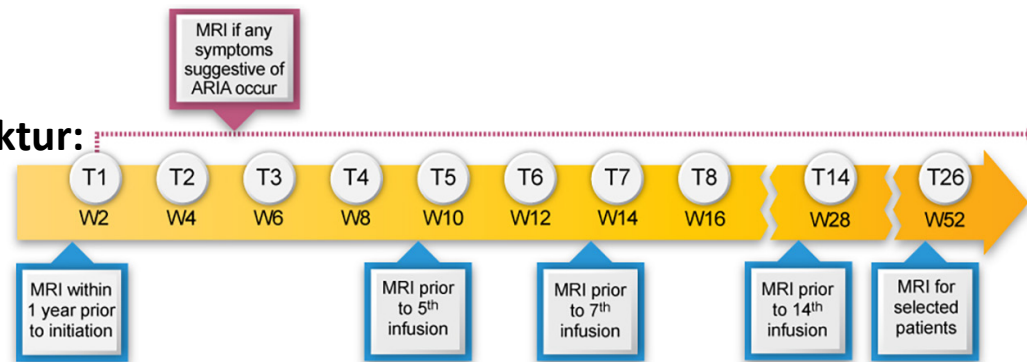
A β -Antikörper | Strukturelle Herausforderungen

- **Verfügbarkeit von Diagnostik-Infrastruktur:**

- Neuropsychologie
- Strukturelle Bildgebung (cMRT)
- Liquordiagnostik
- PET-Diagnostik (Amyloid-PET, Tau-PET)
- Genetik (APOE-Genotyp)

- **Verfügbarkeit von Therapie-Infrastruktur:**

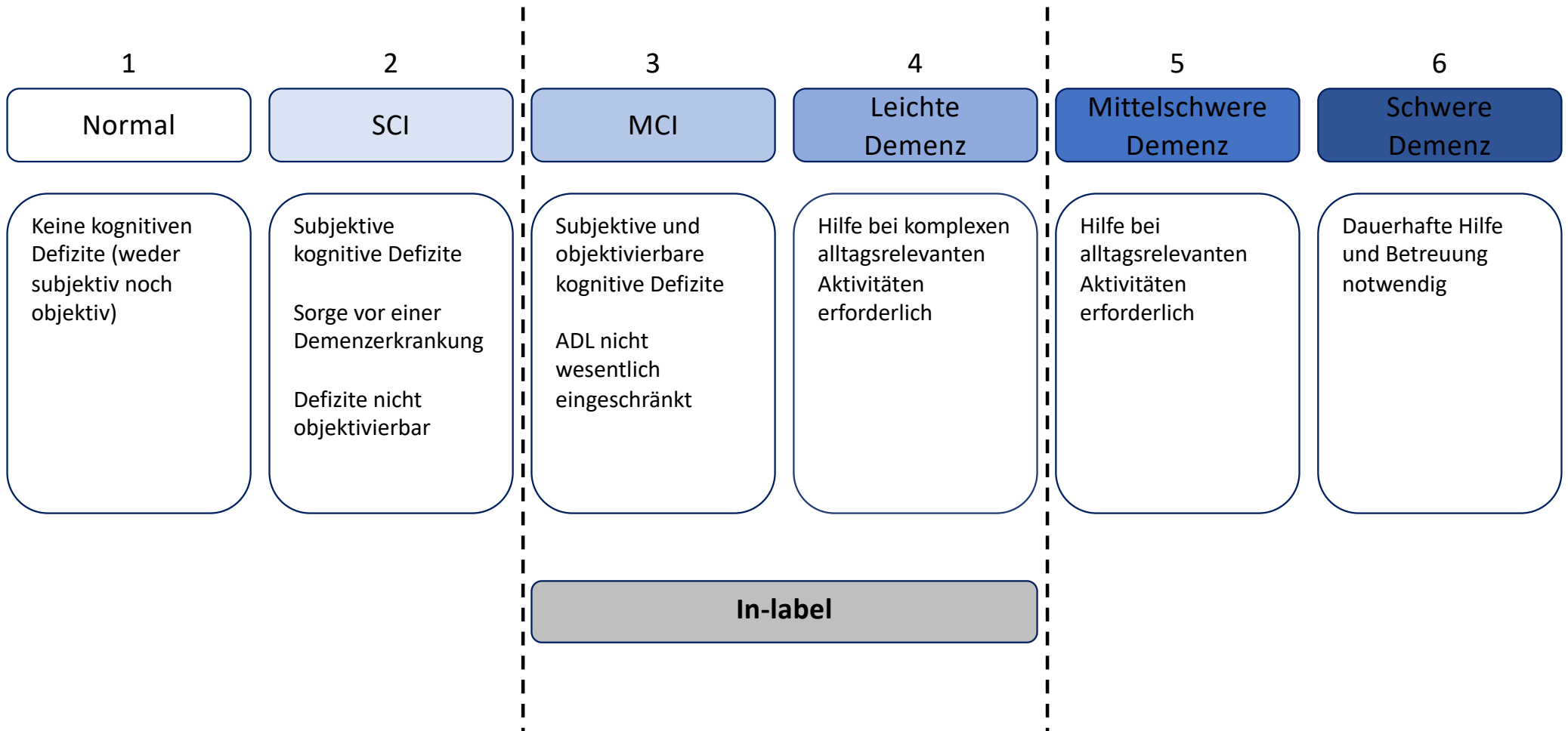
- Infusions-Infrastruktur
- Strukturelle Bildgebung (cMRT)



Cummings et al. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10(3):362-377

- Behandlungskapazität eines Zentrums

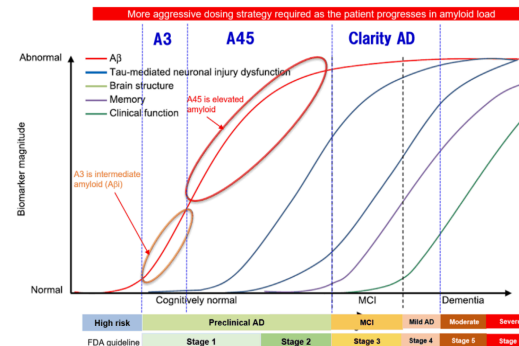
Möglicher In-label vs. Off-label Gebrauch



A β -Antikörper | im klinischen Alzheimer-Stadium 1-2

AHEAD 3-45 Lecanemab

- **N=1400**
 - A3 Trial: N=400 (Phase 2)
 - A45 Trial: N=1000 (Phase 3)
- **Einschlusskriterien:**
 - 55-80 Jahre
 - keine kognitiven Defizite
 - Plasma A $\beta_{42/40}$ -Ratio erniedrigt (screening)
 - Amyloid-PET
 - A3 Trial: 20-40 Ct ("intermed. amyloid")
 - A45 Trial: >40 Ct ("elevated amyloid")
- **Jeweils 2 Studienarme:** Lecanemab vs. Placebo
- **Primäres Outcome:**
 - A3 Trial: Amyloid-PET SUVR (w216)
 - A45 Trial: PACC5 (w216)
- **Voraussichtliches Studienende:** 10/2027



TRAILBLAZER-ALZ3 Donanemab

- **N=2600**
- **Einschlusskriterien:**
 - 65-80 Jahre
 - keine kognitiven Defizite
 - Plasma p-Tau erhöht
- **2 Studienarme:** Donanemab vs. Placebo
- **Primäres Outcome:** CDR-GS (w182)
- **Voraussichtliches Studienende:** 10/2027

clinicaltrials.gov

Rafii et al. Alzheimers Dement. 2023 Apr;19(4):1227-1233



**Alzheimer's Disease
International**

The global voice on dementia

World Alzheimer Report 2023

Reducing dementia risk: never too early, never too late



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

matthias.pawlowski@ukmuenster.de



Long, S., Benoit, C., Weidner, W. 2023. World Alzheimer Report 2023