

KU LEUVEN



(R)Evoluties in de diagnose en behandeling van de ziekte van Alzheimer

Rik Vandenberghe
Geheugenkliniek UZ Leuven
Laboratorium voor Cognitieve Neurologie K.U.Leuven



Disclosures

- RV's institution has clinical trial agreements (RV as local PI) with Alector, Biogen, Denali, EliLilly, J&J, UCB
- RV's institution has consultancy agreements (RV as DSMB chair) with AC Immune
- De studiegeneesmiddelen besproken in deze presentatie zijn op heden niet goedgekeurd door EMA of RIZIV

Noden en vragen van de patiënt en de naasten

1. Een tijdige, correcte diagnose
2. Werkzame medicatie
3. Zo lang mogelijk een goed en gelukkig leven *thuis*

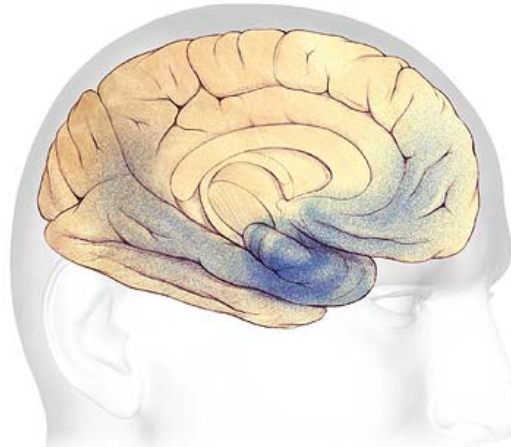
De twee meest frequente eerste symptomen

- Klachten van het topografisch geheugen
- Klachten van het episodisch geheugen

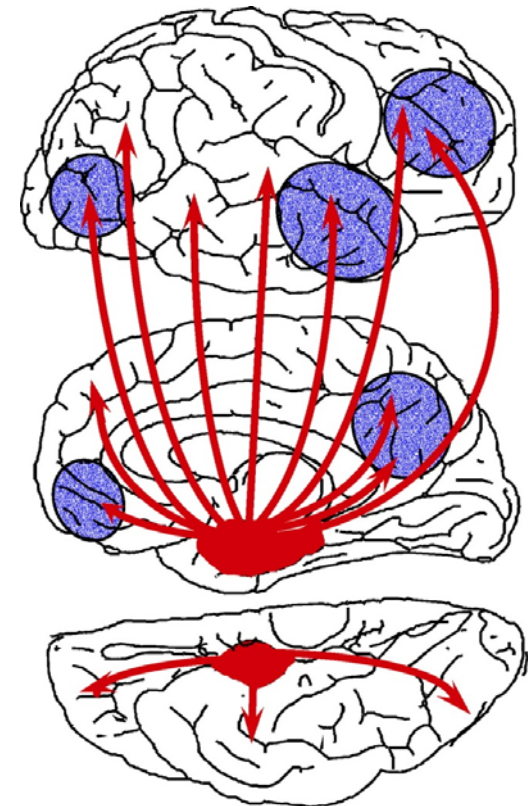
Stage I & II
Transentorhinal stage



Stage III & IV
Limbic stage



Stage V & VI
Isocortical stage



Andere cognitieve domeinen die frequent zijn aangetast

- Executieve dysfunctie
- Woordvindingsmoeilijkheden
- Visuoperceptuele klachten

Diagnose van “*klinisch vermoedelijke*” ziekte van Alzheimer

- Anamnese en klinisch onderzoek
- Neuropsychologisch onderzoek
- MRI
- Perifeer bloedonderzoek

Frequentie van voorkomen van alzheimer

Leeftijdsgroep	Voorkomen
60-64 yrs	0.8%
65-69	1.6%
70-74	3.2%
75-79	6.4%
80-84	13.8%
85-89	22.0%
90-94	30.0%
95-100	44.0%

Eén op vijf vrouwen van 60 jaar oud zullen in hun verdere leven dement worden, en één op tien mannen

Onderscheid met normale cognitieve veroudering

Vermindering van

- episodisch geheugen
vanaf 40 jaar
boven de 60 j 40% van bevolking
- mentale snelheid
- efficiënt oproepen van eigennamen

De normale cognitieve veroudering

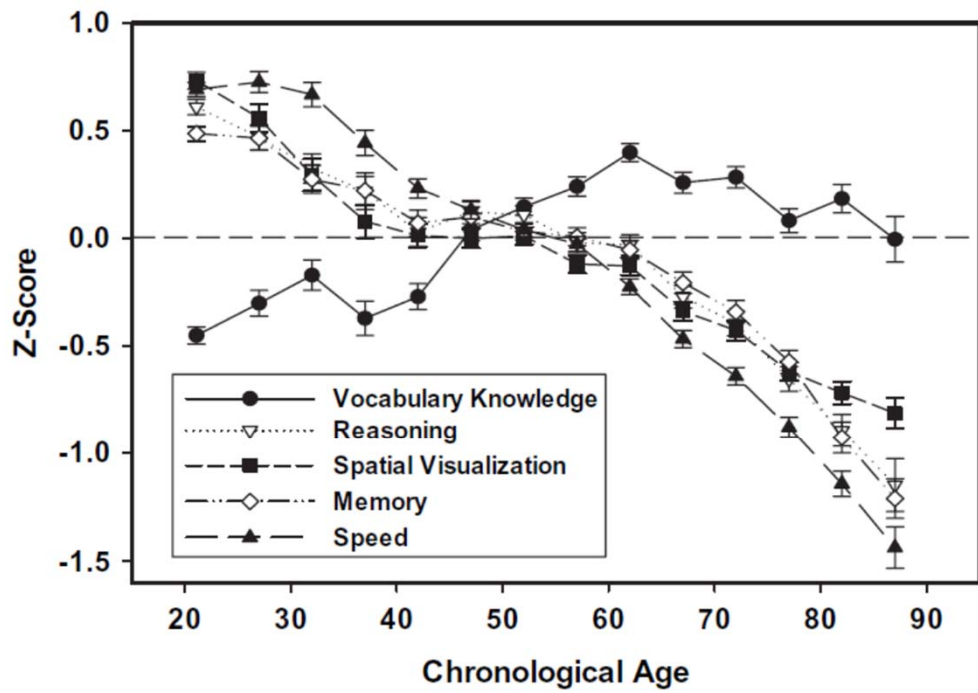
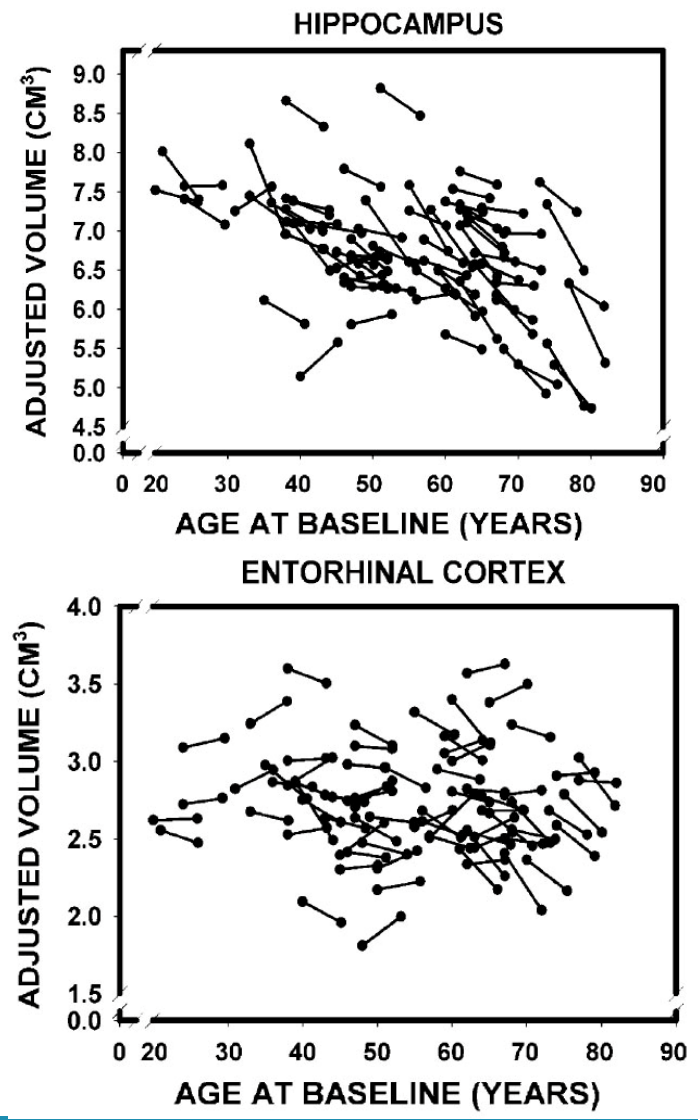


Fig. 1. Means and standard errors for composite scores in five abilities as a function of age based on data from studies by Salthouse and colleagues (e.g., Salthouse, 2009a). Sample sizes ranged from 2369 to 4149.

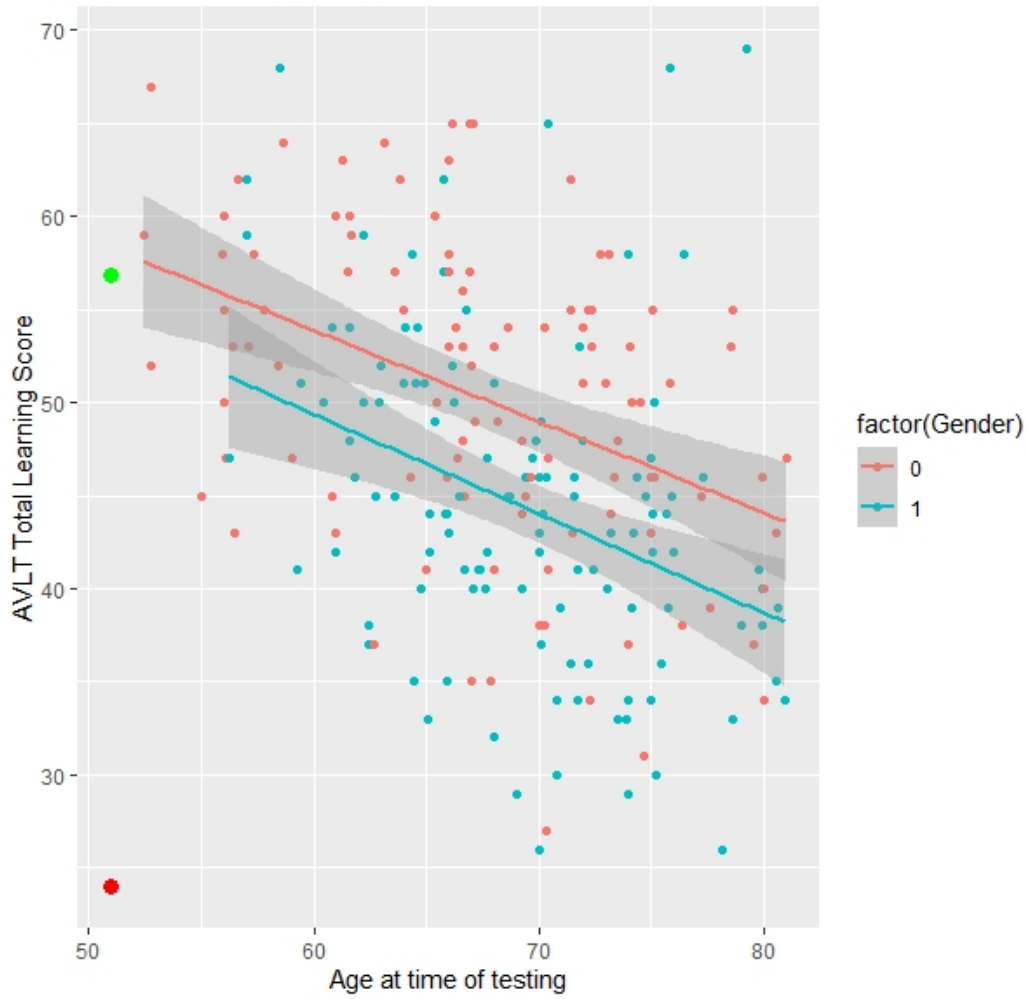


Raz et al Cerebral Cortex 15, 1676-1689, 2005

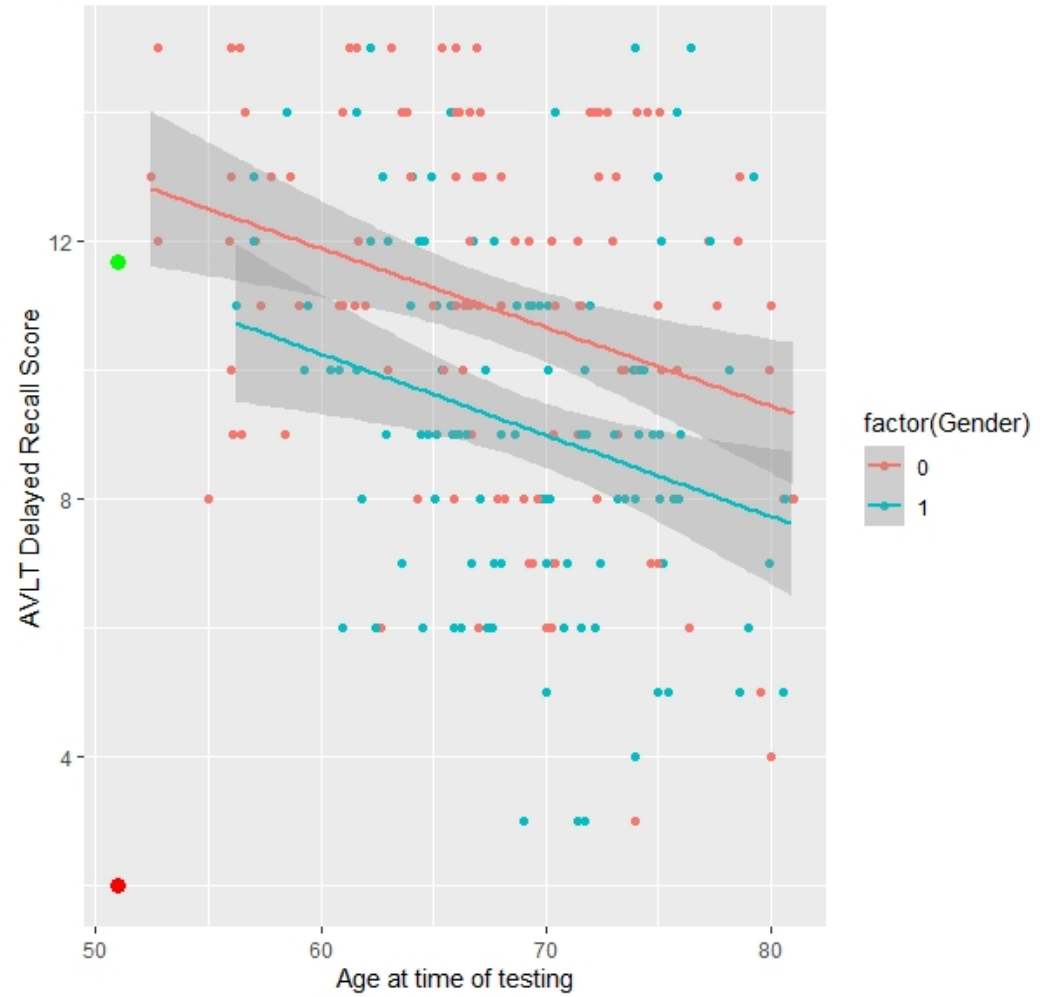
Onderscheid met normale cognitieve veroudering

- Graad van het deficit
 - Hoe sterk verschilt het van de normgroep?
 - Hoe sterk verschilt het ten opzichte van de prestatie enkele jaren geleden voor hetzelfde individu?
- Aard van het deficit
 - Topografisch geheugen
- Weerslag op dagelijks functioneren

Auditory Verbal Learning Test

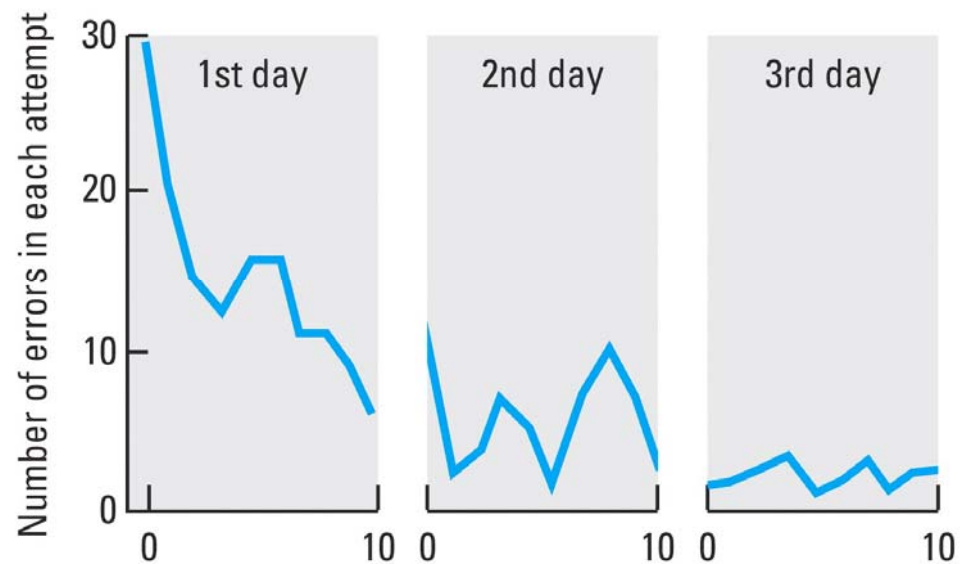


Auditory Verbal Learning Test Delayed Recall



Proceduraal geheugen

- Relatief gespaard tot ver in het ziekteverloop
- Tennis, piano, rijvaardigheid, ...



Technologie in beweging

- GPS
- Tracking devices
 - b.v. Trackimo
- Aangepaste fietsen
 - b.v. Duo-fiets
- Virtual reality
- Sensoren en camera's



How Trackimo Can Help Your Loved Ones

- 📍 Be assured that your elderly loved ones are in safe locations within set time and curfews, and even alert their caregivers or homes regarding their location in case something is amiss.
- 📍 Have your elderly loved ones retain a bit of their independence, and they can still do their day to day activities because you won't have to have them followed all around at all times.
- 📍 In case an elderly loved one goes missing, Trackimo helps locating them faster and easier with the help of GPS tracking technology that you can access through an app in your smart phone.
- 📍 Help authorities narrow down location of missing seniors and Alzheimer's patients in case they wander far beyond their safe zone.



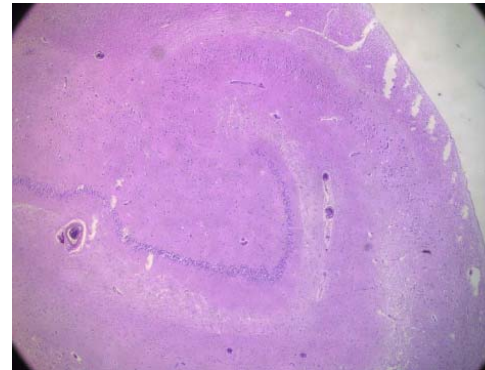
Een klinische diagnose is (on)voldoende accuraat

- Als een persoon een diagnose van *klinisch vermoedelijke* ziekte van Alzheimer over hele ziekteverloop heeft, wordt dit bij postmortem onderzoek bij 83% bevestigd
- Bij de eerste klinische studies met amyloïdverlagende antistoffen bleek 20% van de APOE e3e3 dragers die aan de studie deelnamen, geen verhoogd amyloïd te hebben van bij de start van de studie

Beach et al., J Neuropathol Exp Neurol, 71:266–273, 2012

Biomerker-bewezen ziekte van Alzheimer

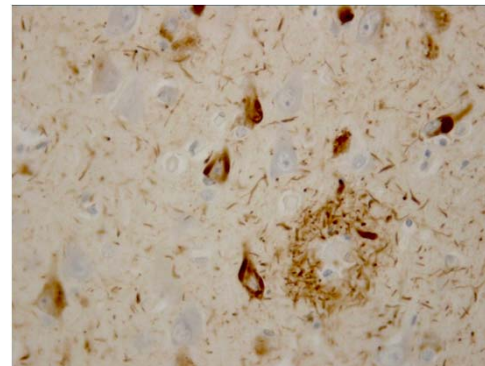
1. Verlies van synaptische densiteit en neuronen



SV2A PET
Total tau in CSF
MRI atrofie
FDG PET

2. Tau hyperphosphorylatie

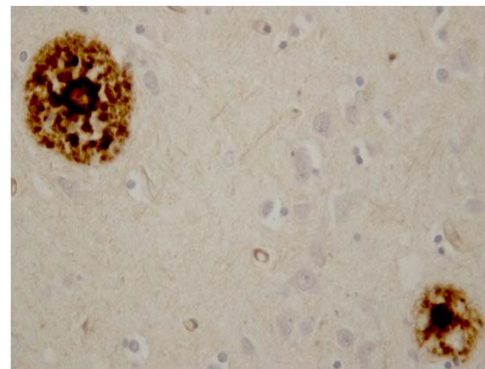
1. Neurofibrillaire klusens
2. Neuropil threads



Tau PET
¹⁸¹phosphotau in CSF

3. β amyloidosis

1. Neuritische plaques
2. Cerebrale amyloid angiopathie
3. Diffuse plaques



Amyloid PET
 $A\beta_{42}$ in CSF
¹⁸¹phosphotau in bloed

Verband met cognitieve scores

1984-2011

Klinisch vermoedelijke
ziekte van Alzheimer

AFHANKELIJK VAN KLINISCH OORDEEL
VATBAAR VOOR FOUTEN



1996-2003

Succesvolle studies met
cholinesterase-inhibitoren en
memantine in dementie-
stadium van Alzheimer, maar
niet bij amnestisch MCI

2011-...

Biomerker bewezen
ziekte van Alzheimer

KWANTITATIEVE CRITERIA
GEVALIDEERD T.O.V. GOUDSTANDAARD



2008-ongoing

“Disease-modifying therapy”
in stadia 1-4 van de ziekte
van Alzheimer



Shared
decision
making

Indicaties voor AD biomarkeronderzoek op de geheugenkliniek

Patiënt met **OBJECTIEF COGNITIEF DEFICIT** waarbij alzheimer als diagnose overwogen wordt

AMNESTISCH DEFICIT, +/- aantasting van ander cognitief domein

FOCAAL NON-AMNESTISCH DEFICIT

Leeftijd < 70 jaar

Leeftijd > 70 jaar

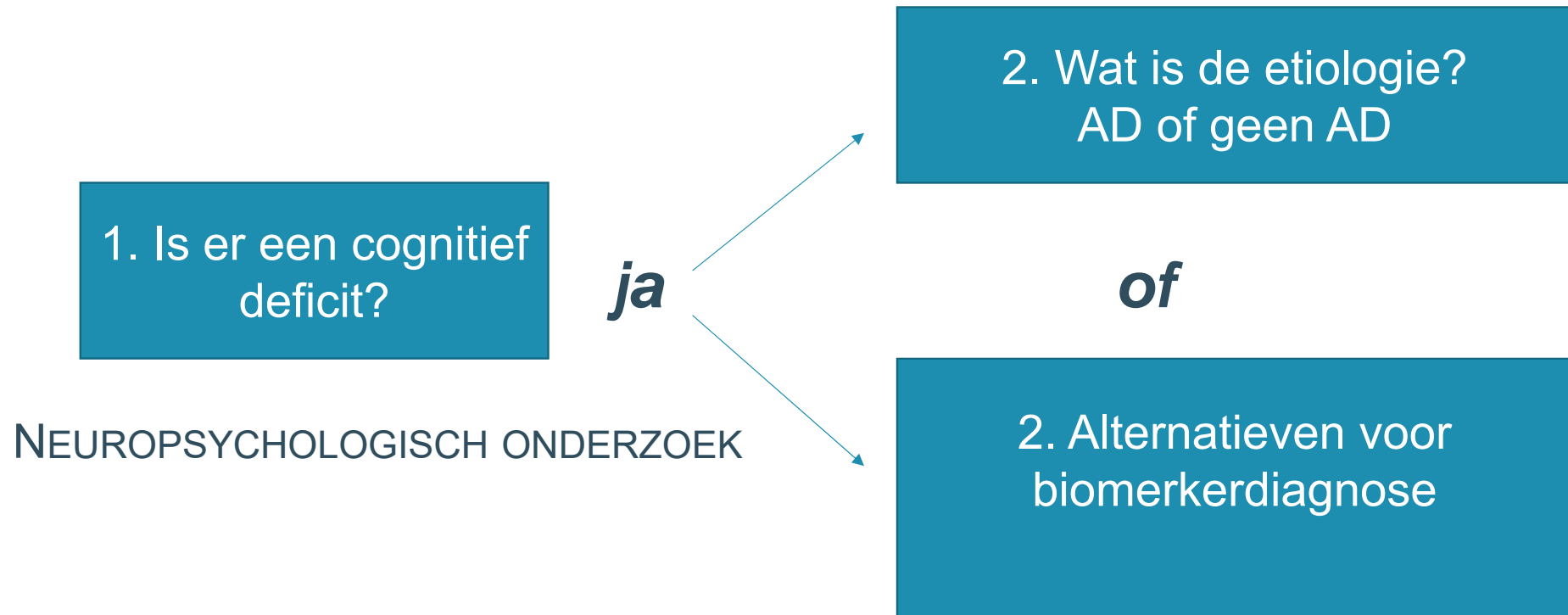
Significante comorbiditeit

- psychiatrische comorbiditeit
- cerebrovasculaire aantasting
- cardiaal/metabool
- psychotrope medicatie

Atypische varianten van AD

- Primair progressieve afasie
- Posterieur corticale atrofie
- Progressief gedragssyndroom
- Corticobasale degeneratie

Shared decision making



Waarom patiënten een biomerkerdiagnose willen

Amnesic MCI Patients' Perspectives Toward Amyloid Disclosure

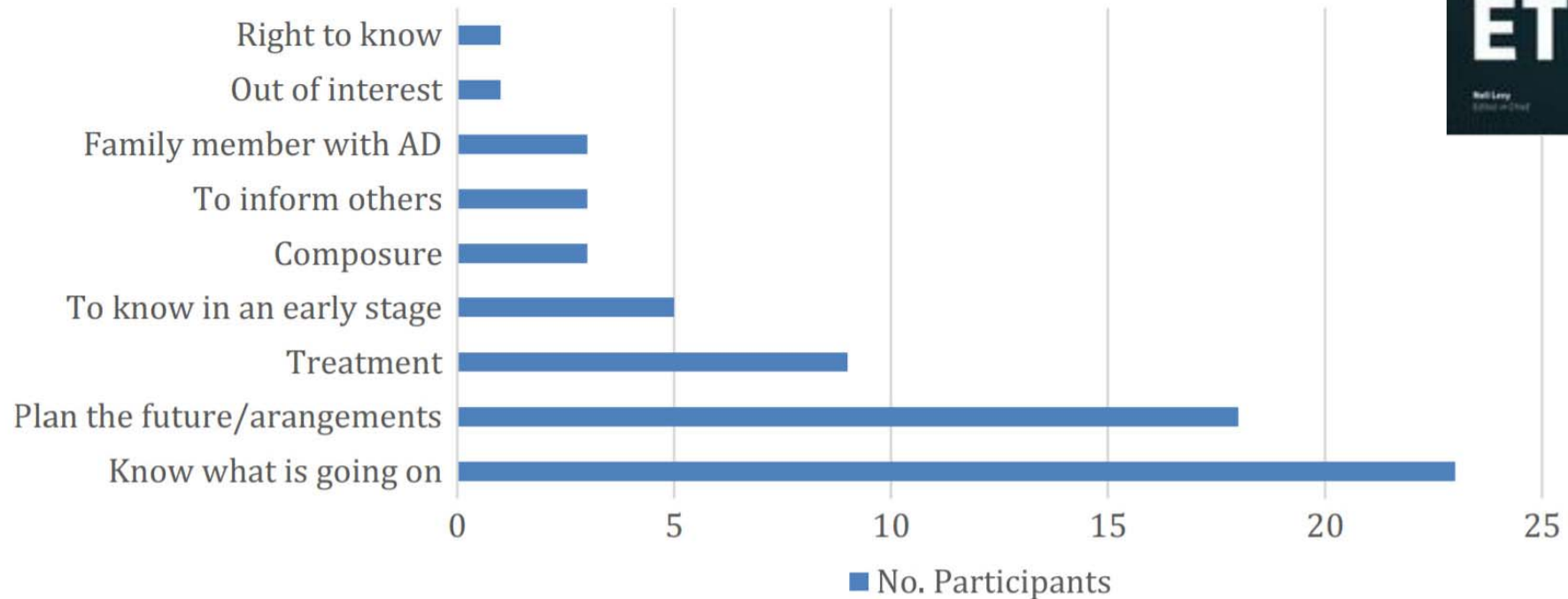
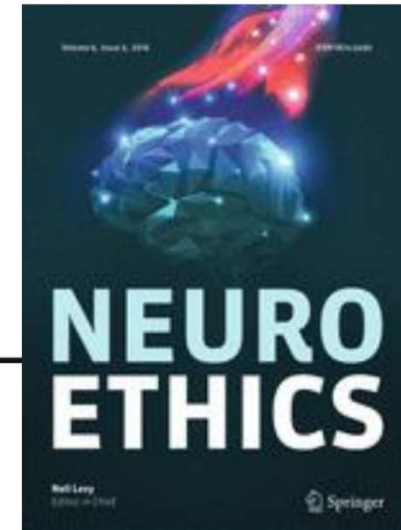
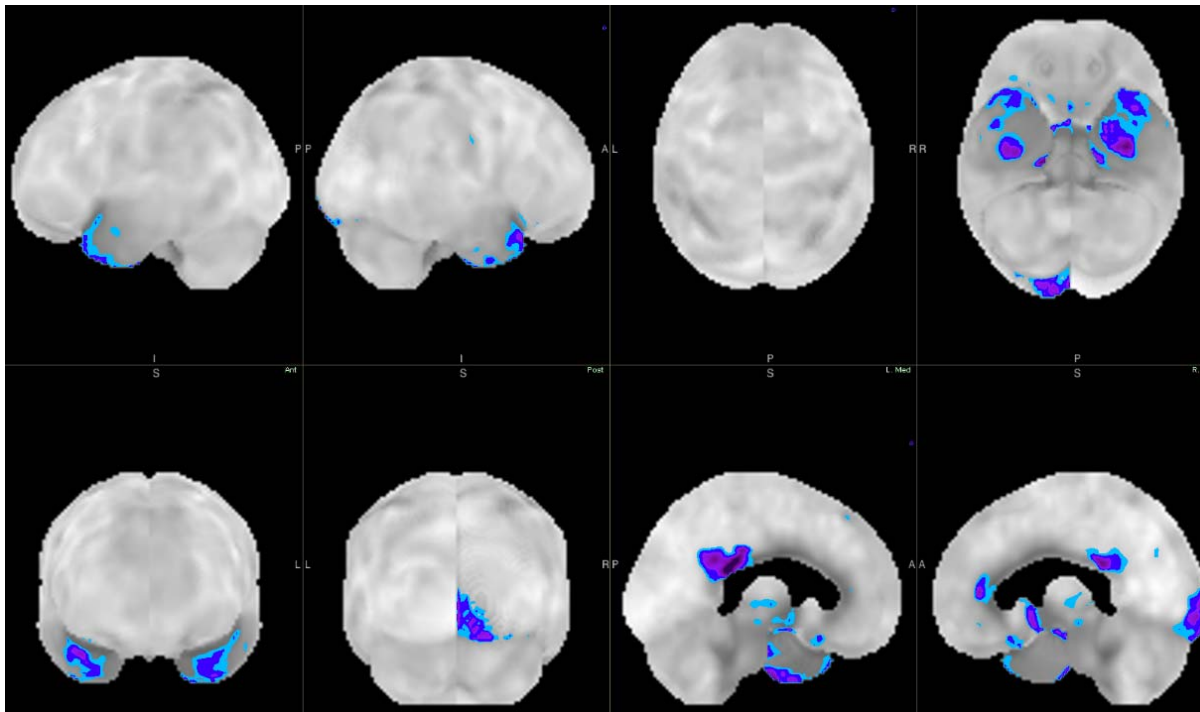


Fig. 1 Frequency of reasons participants mentioned for wanting to know their brain amyloid PET scan result (i.e., IRR).*

Vanderschaeghe et al, Neuroethics 2017

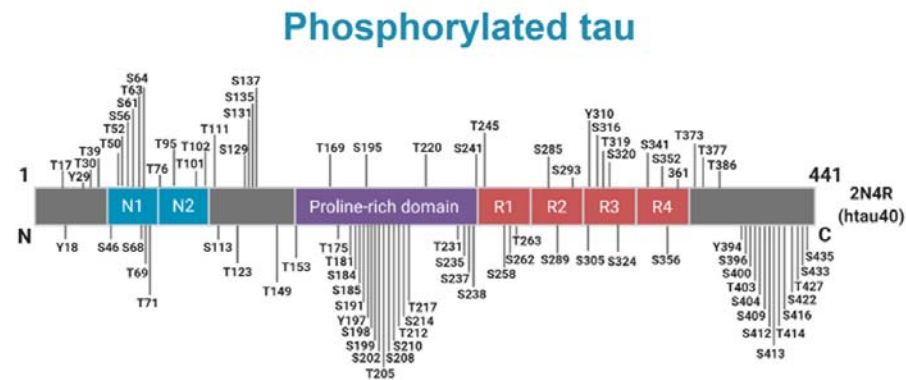
Laat ook toe om alzheimer uit te sluiten bij mensen met een klinisch beeld identiek aan wat we bij alzheimer zouden zien



Lumbaal vocht	(pg/ml)
A β 42	1763
Totaal tau	274
Phospho-tau	43

Bloedbiomerkers

- ^{181}P phosphotau, ^{217}P phosphotau
- Heel hoge accuraatheid om patiënten met de ziekte van Alzheimer te onderscheiden van controlepersonen in onderzoeksstudies



Reproduced from Arastoo et al. Int J Mol Sci 2020

Diagnosemededeling

- Patiënt *mentaal voorbereid* dankzij shared decision making
- De term 'Alzheimer' wordt vernoemd
- Nadruk op licht stadium en op mogelijkheden
- *Behandelingsmogelijkheden*
- '*Empowerment*' door wat de patiënten zelf kunnen doen
- Start van een gezamenlijk traject met o.a. *post-diagnose gesprek* met psycholoog

'symptoombestrijding' versus 'ziekte-modificerend'

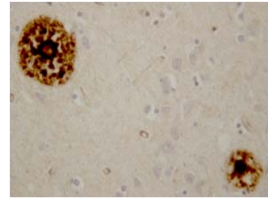
	Symptoombestrijdend	Ziekte-modificerend
Bewijs van ziekte-modificatie	Wanneer de behandeling gestopt wordt, blijft het effect verder duren?	
Efficaciteit	Effect op de symptomen	Effect op de onderliggende ziektemechanismen
	Mijlpalen in het ziekteverloop (tijd tot 'conversie', tijd tot institutionalisering of overlijden...)	
Wanneer starten?	Bij het begin van de symptomen	Bij het begin van de hersenziekte

Symptomatische therapie: 1996-2003

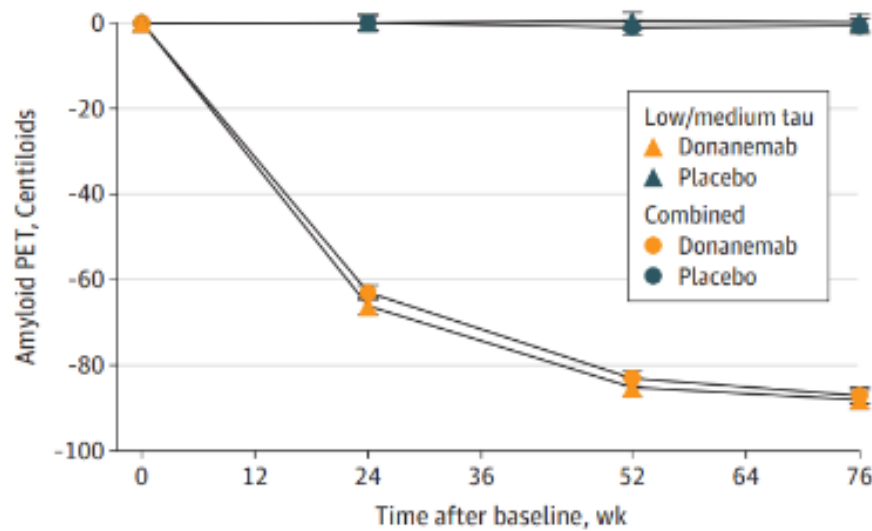
- Effect van cholinesterase-inhibitoren is aangetoond bij middel van cognitieve testen en evaluatie van dagelijks functioneren
- Over de verschillende studies met donepezil was de ADAS-cog na 24 weken gemiddeld **-2.9 points** (CI -3.6 - -2.2) lager in de actief behandelde groep ten opzichte van de placebogroep

Donanemab
TrailBlazer
study

Effect van donanemab op amyloid afzetting in de hersenen

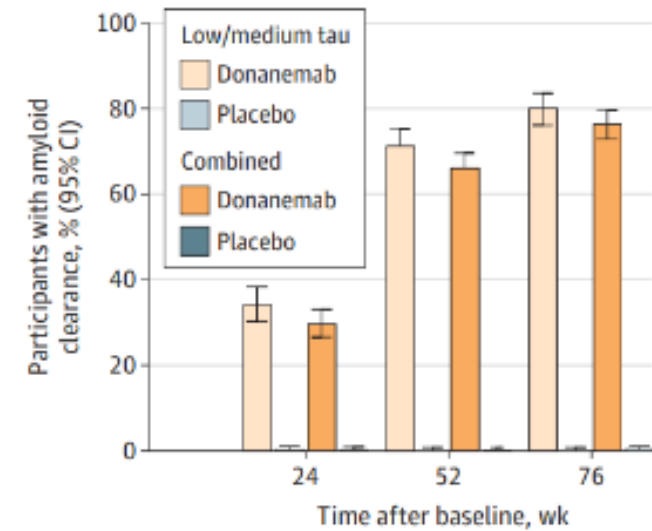


A Adjusted mean change (95% CI) in amyloid PET



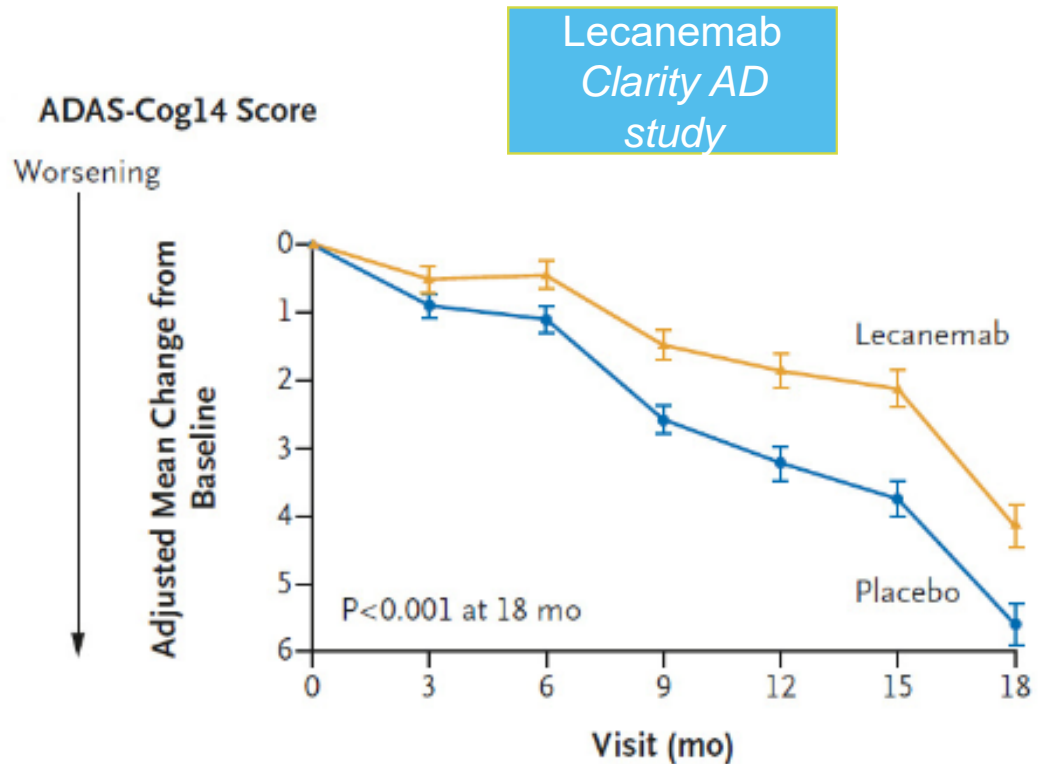
No. of participants				76-wk value, Centiloids	Difference from baseline %
Low/medium tau					
Donanemab	525	521	463	433	-88.0
Placebo	556	552	498	470	0.2
Combined					
Donanemab	765	760	670	614	-87.0
Placebo	812	805	729	690	-0.7

B Participants with amyloid clearance (<24.1 Centiloids)



No. of participants			
Low/medium tau			
Donanemab	521	463	433
Placebo	553	498	470
Combined			
Donanemab	761	670	614
Placebo	805	730	690

Effect van lecanemab op de cognitieve symptomen



No. of Participants

Lecanemab	854	819	793	771	753	730	703
Placebo	872	844	823	807	770	762	738

1.44 punten verbetering op de ADAS-cog ten opzichte van de placebogroep over 1.5 jaar

KLINISCHE BEOORDELING DEMENTIE (CDR)

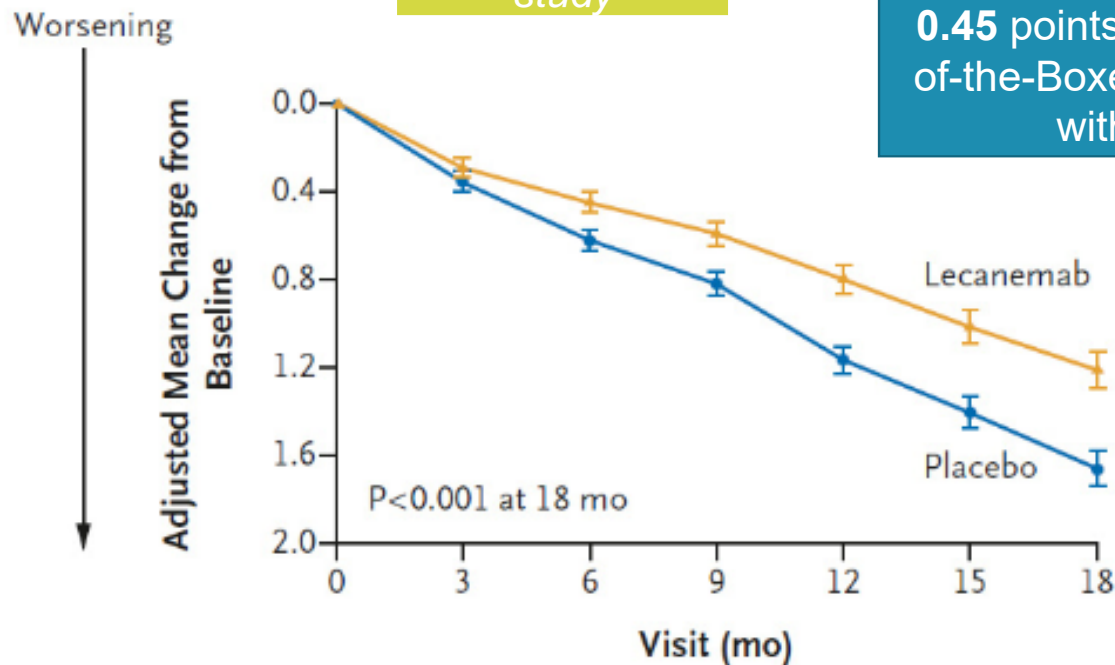
KLINISCHE BEOORDELING DEMENTIE (CDR):	0	0,5	1	2	3
---------------------------------------	---	-----	---	---	---

	Verslechtering				
	Geen 0	Twijfelachtig 0,5	Licht 1	Matig 2	Ernstig 3
Geheugen	Geen geheugenverlies of lichte inconsistente vergeetachtigheid	Consistente lichte vergeetachtigheid; gedeeltelijke herinnering van gebeurtenissen; 'benigne' vergeetachtigheid	Gematigd geheugenverlies; duidelijker voor recente gebeurtenissen; stoornis is van invloed op dagelijkse activiteiten	Zwaar geheugenverlies; alleen sterk ingestudeerd materiaal wordt bewaard; nieuw materiaal snel kwijt	Zwaar geheugenverlies; alleen fragmenten over
Oriëntatie	Volledig georiënteerd	Volledig georiënteerd, alleen iets moeite met tijdsverhoudingen	Gematigde moeite met tijdsverhoudingen; georiënteerd voor wat betreft plaats van onderzoek; kan elders geografische desoriëntatie ondervinden	Zeer veel moeite met tijdsverhoudingen; meestal gedesoriënteerd voor wat betreft tijd, vaak voor wat betreft plaats	Alleen op zichzelf georiënteerd
Beoordeling & het oplossen van problemen	Lost alledaagse problemen op en wikkelt zakelijke en financiële aangelegenheden goed af; beoordeling goed in verhouding tot eerdere prestaties	Geringe verslechtering bij het oplossen van problemen en het oplossen van de vragen naar overeenkomsten en verschillen	Gematigde moeite met het verwerken van problemen en het verwerken van de vragen naar overeenkomsten en verschillen; sociale beoordeling meestal gehandhaafd	Ernstige verslechtering van het verwerken van problemen en het verwerken van de vragen naar overeenkomsten en verschillen; sociale beoordeling meestal verslechterd	Niet in staat om iets te beoordelen of problemen op te lossen
Gemeenschapsactiviteiten (Activiteiten buitenshuis)	Onafhankelijk functioneren op gebruikelijke niveau in baan, bij boodschappen doen, vrijwilligerswerk en sociale groepen	Geringe verslechtering van deze activiteiten	Niet in staat om onafhankelijk in deze activiteiten te functioneren, ofschoon wellicht nog steeds deelnemend aan enkele; kijkt op het eerste gezicht normaal	Pretendeert niet buitenshuis onafhankelijk te functioneren Lijkt goed genoeg om naar familiebijeenkomsten buitenshuis gebracht te worden	Lijkt te ziek om naar familiebijeenkomsten buitenshuis gebracht te worden
Huis en hobby's	Leven thuis, hobby's en intellectuele interesses goed gehandhaafd	Leven thuis, hobby's en intellectuele interesses iets verslechterd	Lichte, maar duidelijke verslechtering van functioneren thuis; lastigere taken worden niet meer gedaan; meer gecompliceerde hobby's en interesses worden niet meer gedaan	Alleen eenvoudige taken gehandhaafd; zeer beperkte interesses, slecht onderhouden	Thuis geen functioneren van betekenis
Persoonlijke verzorging	Volledig in staat om voor zichzelf te zorgen		Moet aangespoord worden	Heeft hulp nodig bij het aankleden, hygiëne, het bijhouden van persoonlijke bezittingen	Heeft veel hulp nodig bij de persoonlijke verzorging; vaak incontinent

Geef alleen punten als er door cognitief verlies, en niet door andere factoren, sprake is van een verslechtering van een eerder gebruikelijk niveau.

CDR Sum-of-the-boxes as primary endpoint

Lecanemab
Clarity AD
study



0.45 points improvement on the CDR Sum-of-the-Boxes where placebo group declines with 1.66 points over 1.5 yrs

No. of Participants

Lecanemab	859	824	798	779	765	738	714
Placebo	875	849	828	813	779	767	757

TrailBlazer Alz2	
Placebo	1.9
Donanemab	0.68

Wat is een klinisch betekenisvol verschil op CDR Sum of the Boxes?

- Als ankerpunten gebruikt worden
 - CGIC
 - Minimaal klinisch betekenisvol verschil: CDR SoB = 0.64
 - Matig groot klinisch betekenisvol verschil: CDR SoB = 2.35
 - Global Deterioration Scale
 - CDR SoB = 1.08

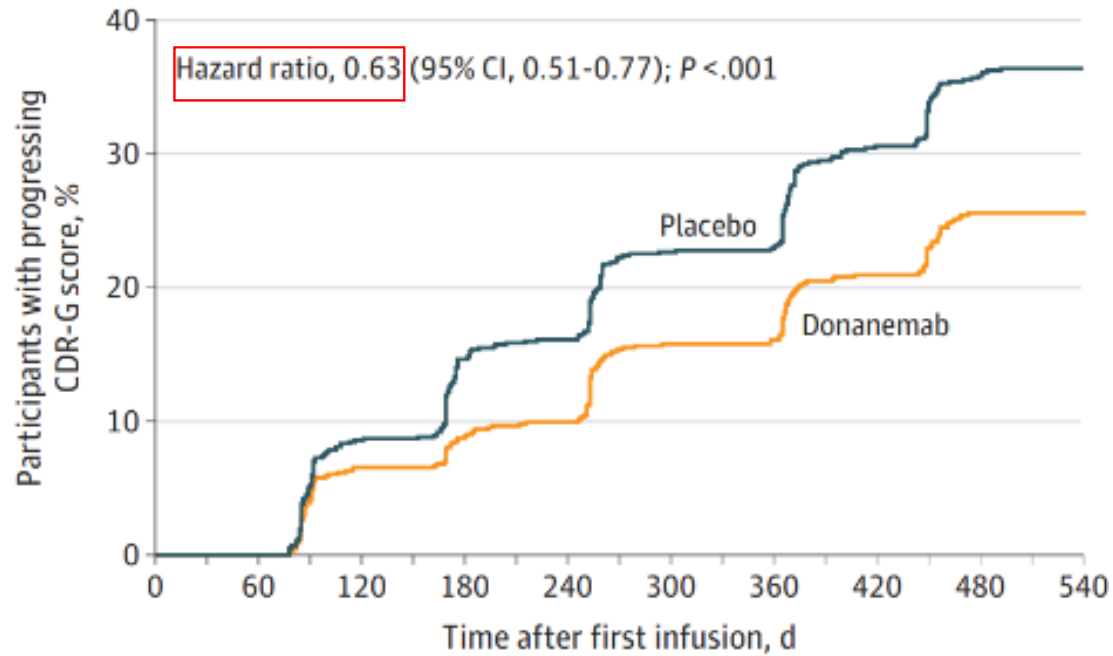
Donanemab phase 3 trial: numerical changes over 1.5 years

	Maximal score	placebo	donanemab	verschil
CDR SoB in the total group	/18	+ 2.42	+1.72	0.70
% of cases with change in CDR-G low/medium tau group		28%	18%	10%
% of cases with stable CDR SoB in low/medium taugroup		29%	47%	18%
Delay in months low/medium tau group CDR SoB		4 months		
Delay in months low/medium tau group iADRS		7 months		

Definitions: CDR = Clinical Dementia Rating Scale; SoB = Sum of the boxes; ;

Sims et al, Donanemab in early symptomatic Alzheimer Disease. The TRAILBLAZER-ALZ2 randomized clinical trial, JAMA, 330.6, 512-527, 2023

Donanemab
TrailBlazer
study



Treatment	No. of participants at risk					
	60 d	120 d	180 d	240 d	360 d	480 d
Placebo	840	764	700	671	587	462
Donanemab	801	737	696	696	575	474

Sims et al, JAMA 512-527, 2023

Amyloid related imaging abnormalities (ARIA)

- Amyloid Related Imaging Abnormality with edema (ARIA-E with or without ARIA-H)

	Donanemab	Lecanemab
APOE4 noncarriers	11%	5%
APOE4 heterozygotes	31%	10%
APOE4 homozygotes	44%	30%
Symptomatic	6%	2.8%

- Serious Adverse Event in approx 1% of the treatment group, e.g. epilepsy or decrease in consciousness
- Macrohemorrhage approx 0.5-1%
- Isolated ARIA-H approximately equally frequent in treatment and placebo arm

Lopende klinische trials bij alzheimer

- Passieve immunisatie tegen MAPT
 - Bepranemab (UCB)
 - Autonomy trial (J&J)
- Antisense oligonucleotide tegen MAPT
 - Celia (Biogen)

Planned trials 2024

- Actieve immunisatie tegen gefosforyleerd tau
 - ReTain (J&J)
- RNA silencing gericht op Amyloïd Precursor Proteïne
 - Aynlam

Trials bij progranulinemutatiedragers

- Genvervangings therapie
- Proteïnesubstitutietherapie



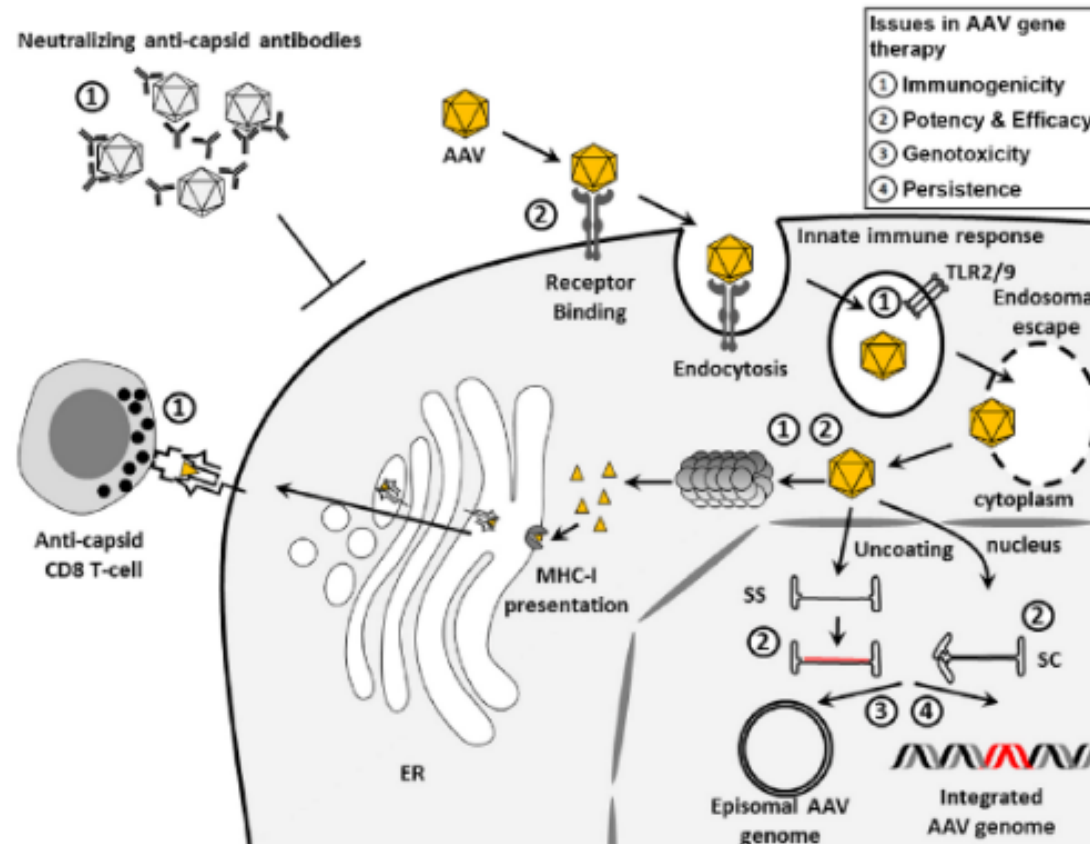
European Reference Network

for rare or low prevalence complex diseases

⚙️ **Network**
Neurological Diseases
(ERN-RND)

● **Member**
University Hospital
Leuven — Belgium

Naar een causale therapie: AAV9 vector gemedieerde gentherapie



Besluit

- Accurate diagnose is de hoeksteen voor diagnosemededeling en verdere beleid
- Bewezen werkzaamheid van lecanemab en donanemab in prodromaal en licht dementie-stadium van biomerkerbewezen alzheimer
- De effectgrootte is relatief klein en verdere klinische studies met studiegeneesmiddelen met andere targets zijn broodnodig