

# Neue Tracer Demenzdiagnostik und Therapien *eine klinische Perspektive*

**Dr. med. G. Egli**

Facharzt für Neurologie

Leiter Memory-Clinic, Spital Limmattal, Schlieren

Leitender Arzt Neurologie, Schulthess Klinik, Zürich



Keine Interessenskonflikte

# Inhalt

- Was ist Demenz?
- Biomarker/Tracer
- Aktuelle und zukünftige Therapien bei M. Alzheimer

# Das Problem

Die diagnostischen Möglichkeiten bei neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. M. Alzheimer sind weit fortgeschritten.

Die genaue Ursache der meisten neurodegenerativen Erkrankungen ist auch aktuell noch weitgehend unbekannt.

Es fehlen (noch?) kausale Therapien.

# Was ist Demenz?

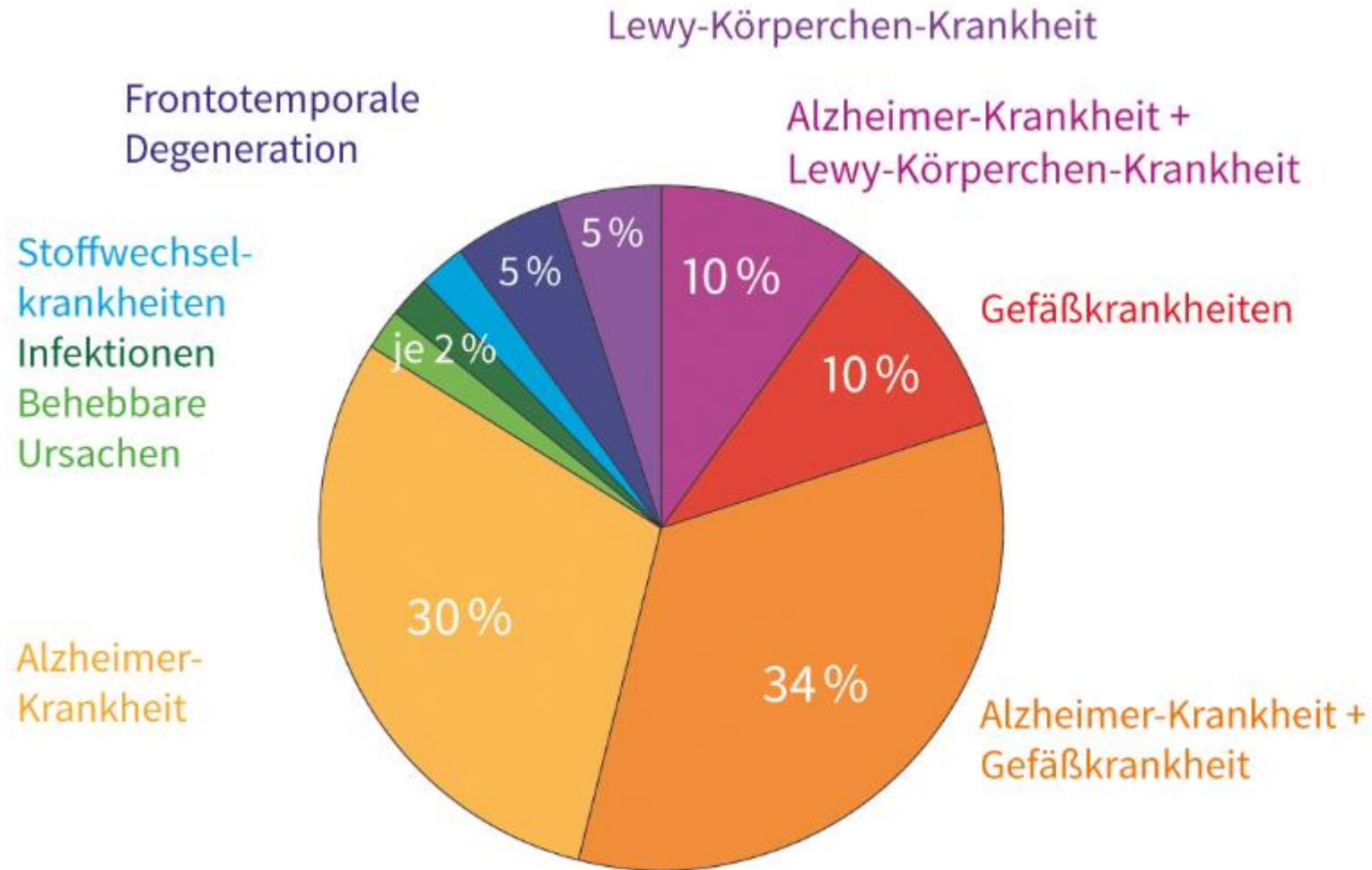
- Demenz ist keine Krankheit, sondern ein Zustand verminderter kognitiver Funktionalität mit Alltagsrelevanz.
- Eine Demenz kann viele Ursachen haben.
- Die Alzheimer-Erkrankung ist die häufigste Ursache einer Demenz in der Altersgruppe der über 65-jährigen.

# Demenz (Major neurocognitive disorder gemäss DSM-5)

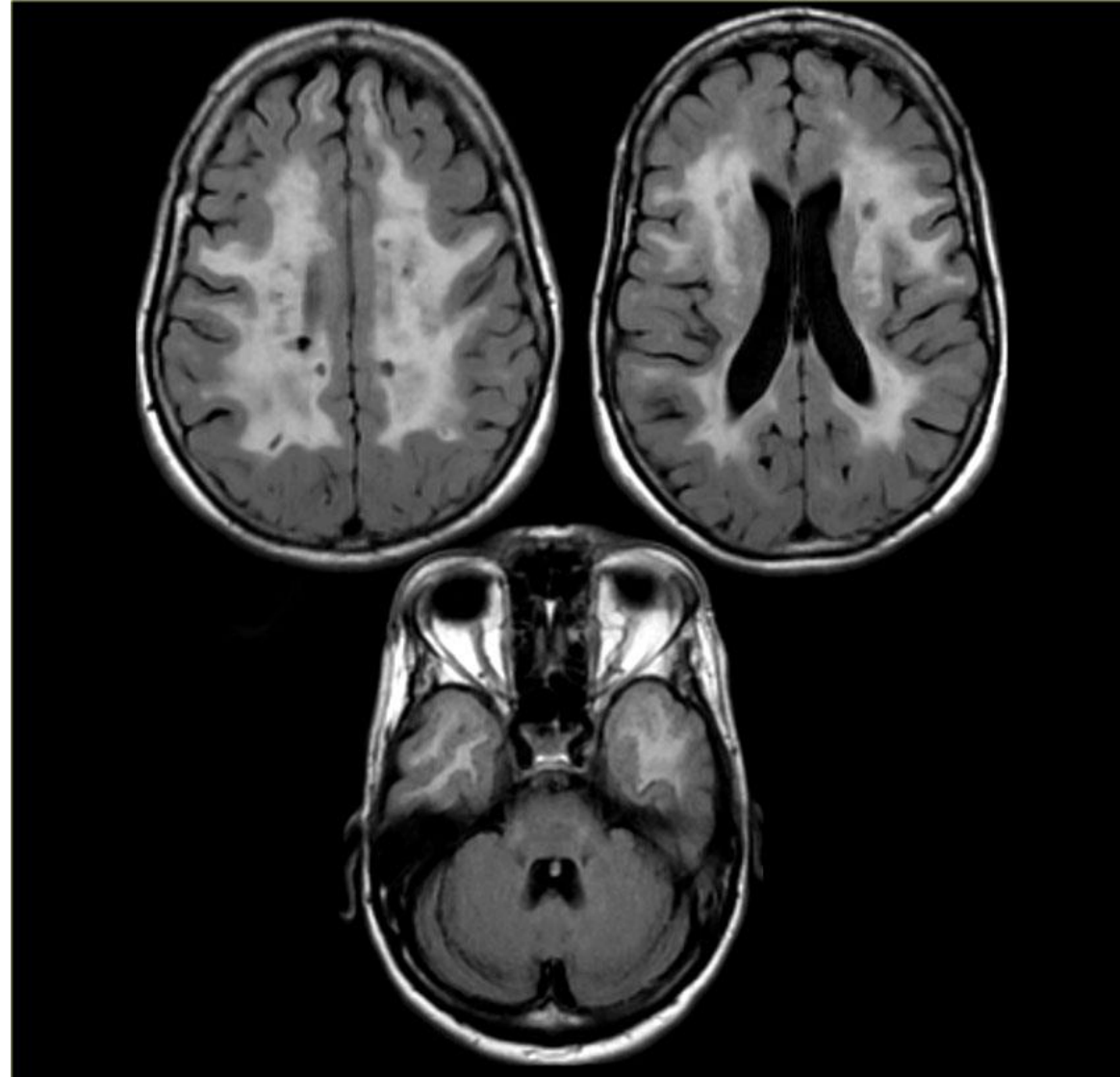
- Verschlechterung des kognitiven Zustandes in einer oder mehreren der folgenden Domänen (>2 SD)
  - Aufmerksamkeit (einfach, komplex)
  - Exekutivfunktionen
  - Lernen/Gedächtnis
  - Sprache
  - Visuo-Perzeption/-Konstruktion
  - Soziale Kognition
- **Verschlechterung** dokumentiert durch Patient, Angehörige oder aufgrund des Eindrucks des behandelnden Arztes durch quantitative Testung (kognitives Screening, neuropsychologische Untersuchung, Abklärung z.B. in der Memory-Klinik)
- **Das Ausmass der Einschränkungen hat einen relevanten Einfluss auf die Alltagsbewältigung (IADL, ADL)**
- Ausschluss Delir und anderer Erkrankungen (z.B. **Depression**)



# Demenz-Ursache bei älteren Menschen

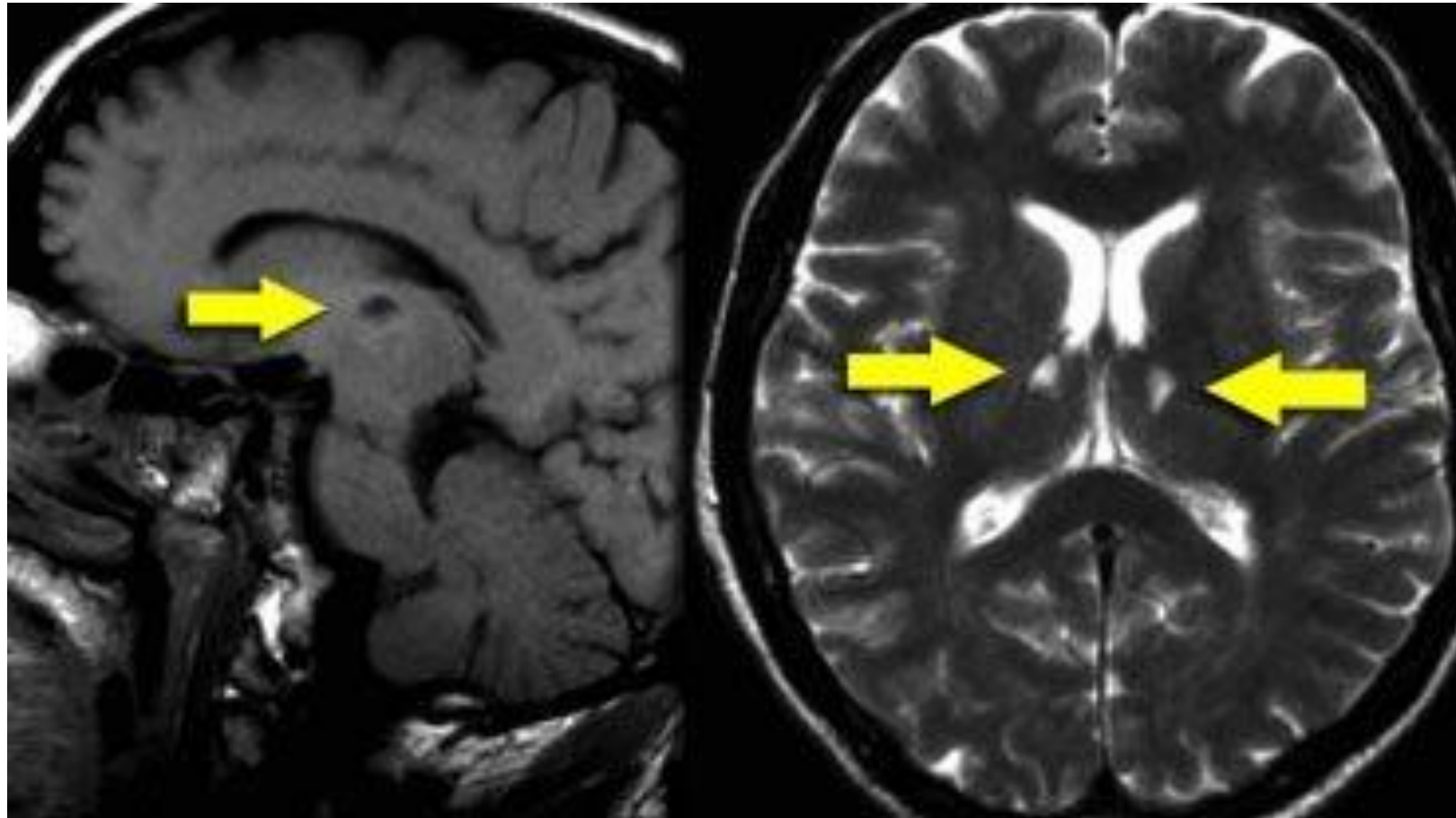


# Demenz bei Gefässerkrankung (genetisch)

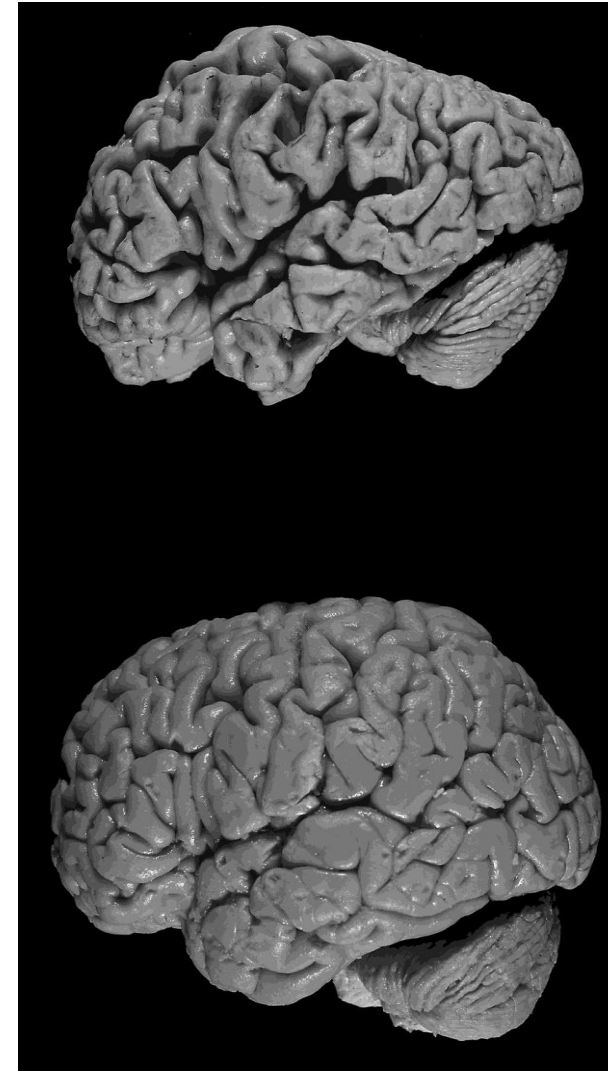
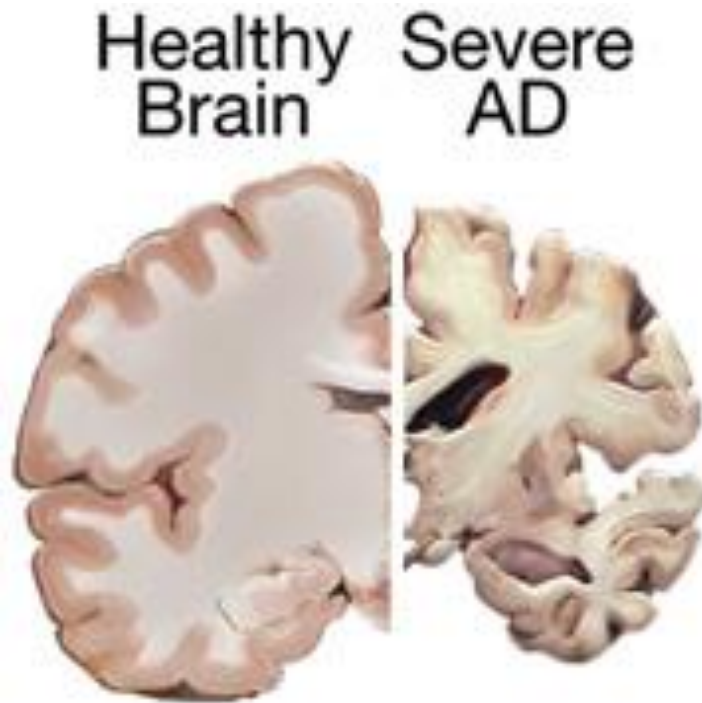




# Demenz bei strategischem Infarkt



# Demenz bei M. Alzheimer



# Diagnostische Biomarker in der Medizin

- Definition: Messbare biologische Merkmale die auf einen spezifischen krankhaften Prozess im Körper des lebenden Menschen hinweisen.
- Beispiele: Gene und Genprodukte, Zellen, spezifische Entzündungsmarker, Proteinablagerungen, dysfunktionale Proteine (z.B. Dopamintransporter)

# Biomarker/Tracer bei neurodegenerativen Erkrankungen

- Laborbiomarker bei M. Alzheimer
  - Im Liquor etabliert, bald auch im Blut möglich
- Nuklearmedizinisch
  - radioaktive Tracer etabliert bei Parkinson-Erkrankungen und M. Alzheimer
    - DaTSCAN, PET (Amyloid, FDG)

# Tracer in der Nuklearmedizin

- Eine radioaktiv markierte Substanz, die Pathologien oder biologische Prozesse im Körper sichtbar macht
- Haben teils die Qualität eines Biomarkers
- In der Demenzdiagnostik verwendet werden aktuell Tracer für:
  - Glucose (FDG-PET) → eher weniger spezifisch
  - Amyloid (PET) → spezifischer (Alzheimer, DLB)
  - Dopamintransporter (DaTSCAN, SPECT) → spezifischer (M. Parkinson)
  - *Tau-Protein (Forschung, klinisch noch nicht etabliert)*

# Alzheimer-Diagnose (Jack et al, Lancet Neurology 2010)

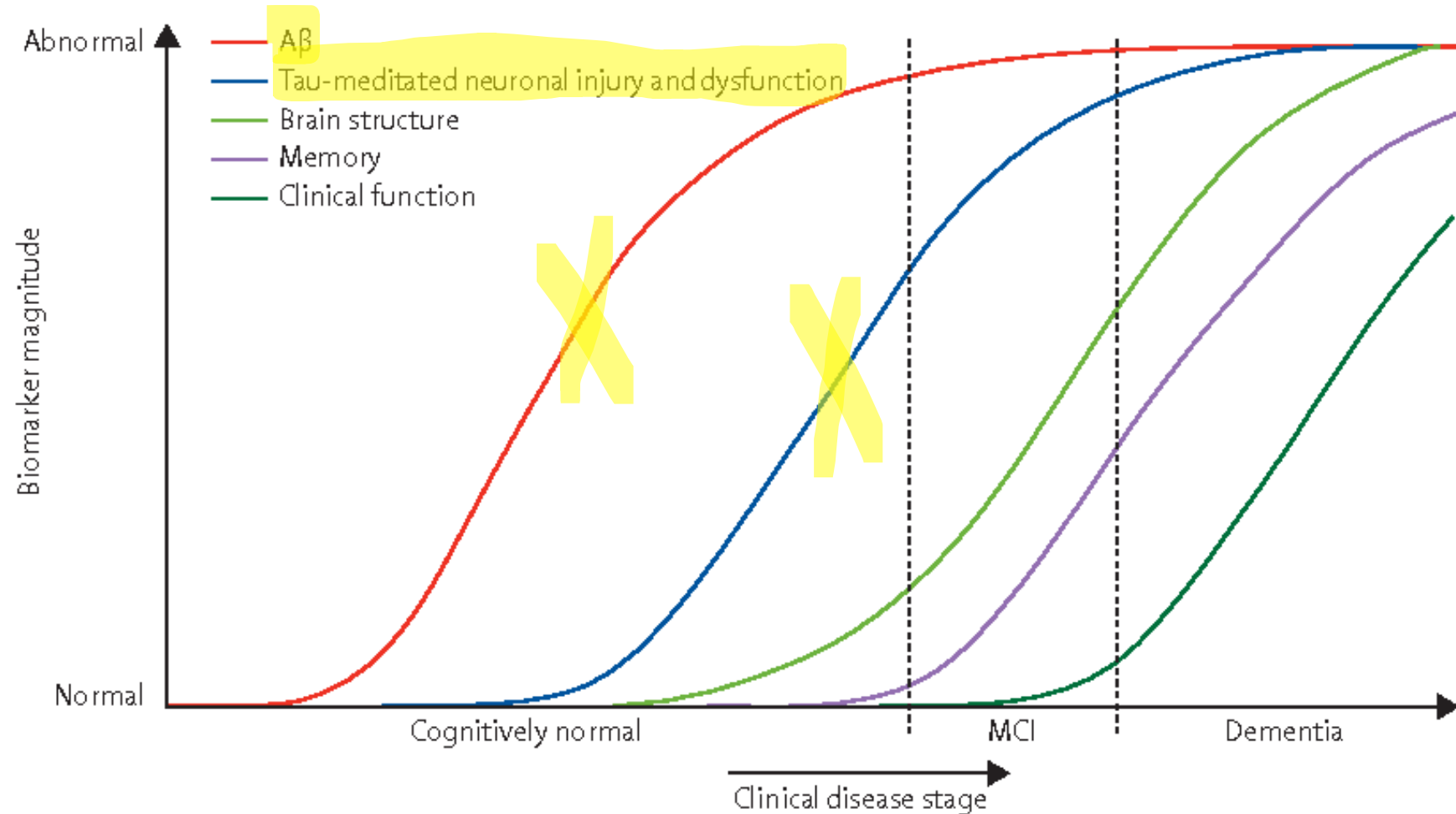


Figure 2: Dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade

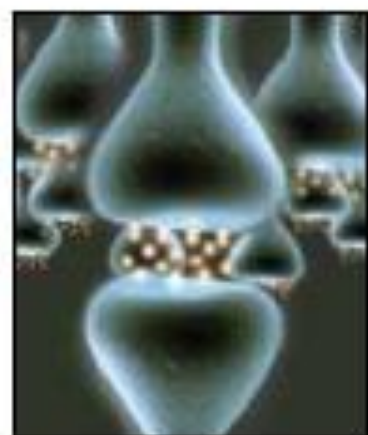
**TABLE 1. AMYLOID-TAU-NEURODEGENERATION CLASSIFICATIONS FOR ALZHEIMER'S DISEASE**

NIA-AA Research Framework

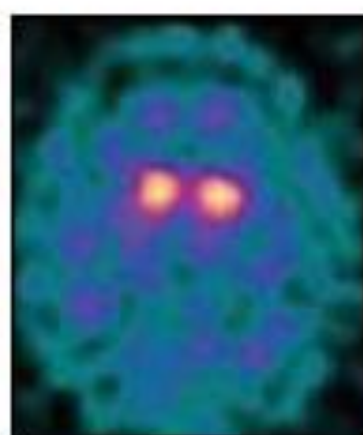
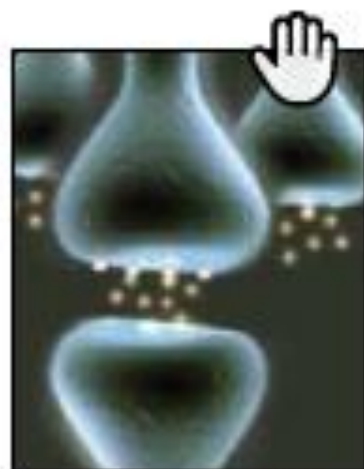
Amyloid (A)	Cerebrospinal fluid A $\beta$ 42, or A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio
	Amyloid-positron emission tomography
Tau (T)	Cerebrospinal fluid phosphorylated-tau
	Tau positron emission tomography
Neurodegeneration (N)	Anatomic MRI
	Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography
	Cerebrospinal fluid total tau

# DaTSCAN™:

## Visualisierung des Verlusts funktioneller dopaminergener Neurone



Bei intakten dopaminergen  
Neuronen zeigt DaTSCAN™  
eine deutliche Komma-Form



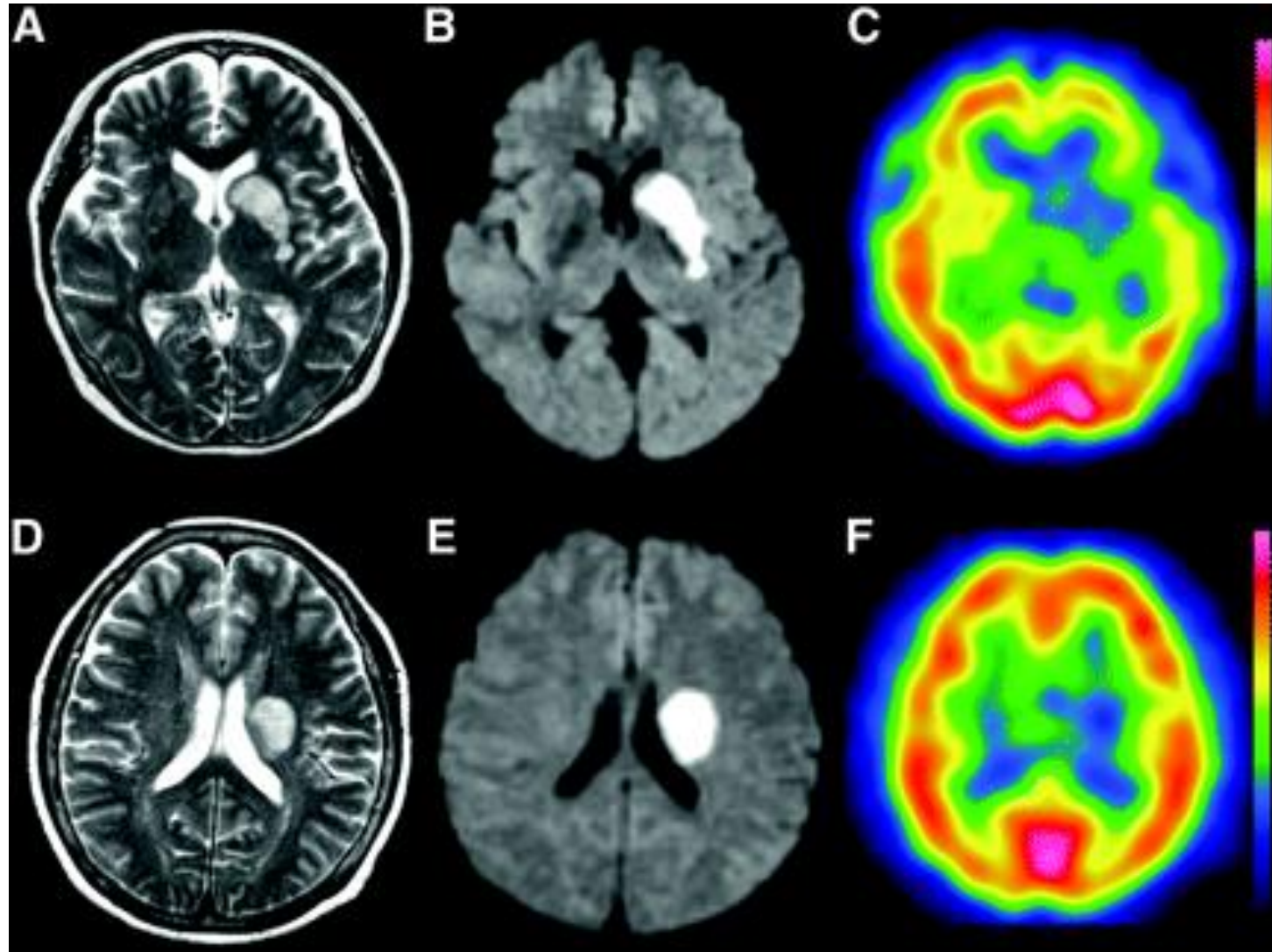
Bei Degeneration dopaminergener  
Neurone zeigt DaTSCAN™  
eine Punkt-Form

Bilder mit freundlicher Genehmigung von:  
Birmingham City Hospital, Großbritannien

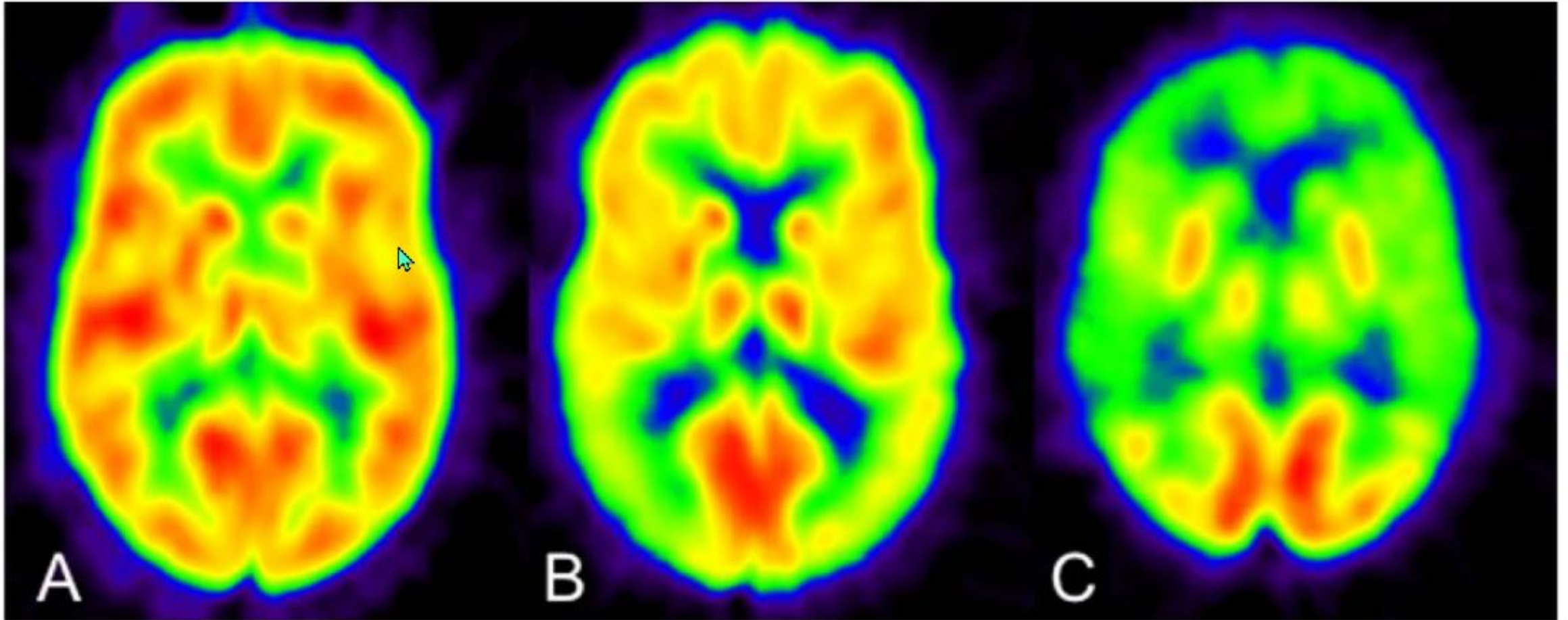
GE Healthcare



# FDG-PET bei Schlaganfall



# FDG-PET bei M. Alzheimer

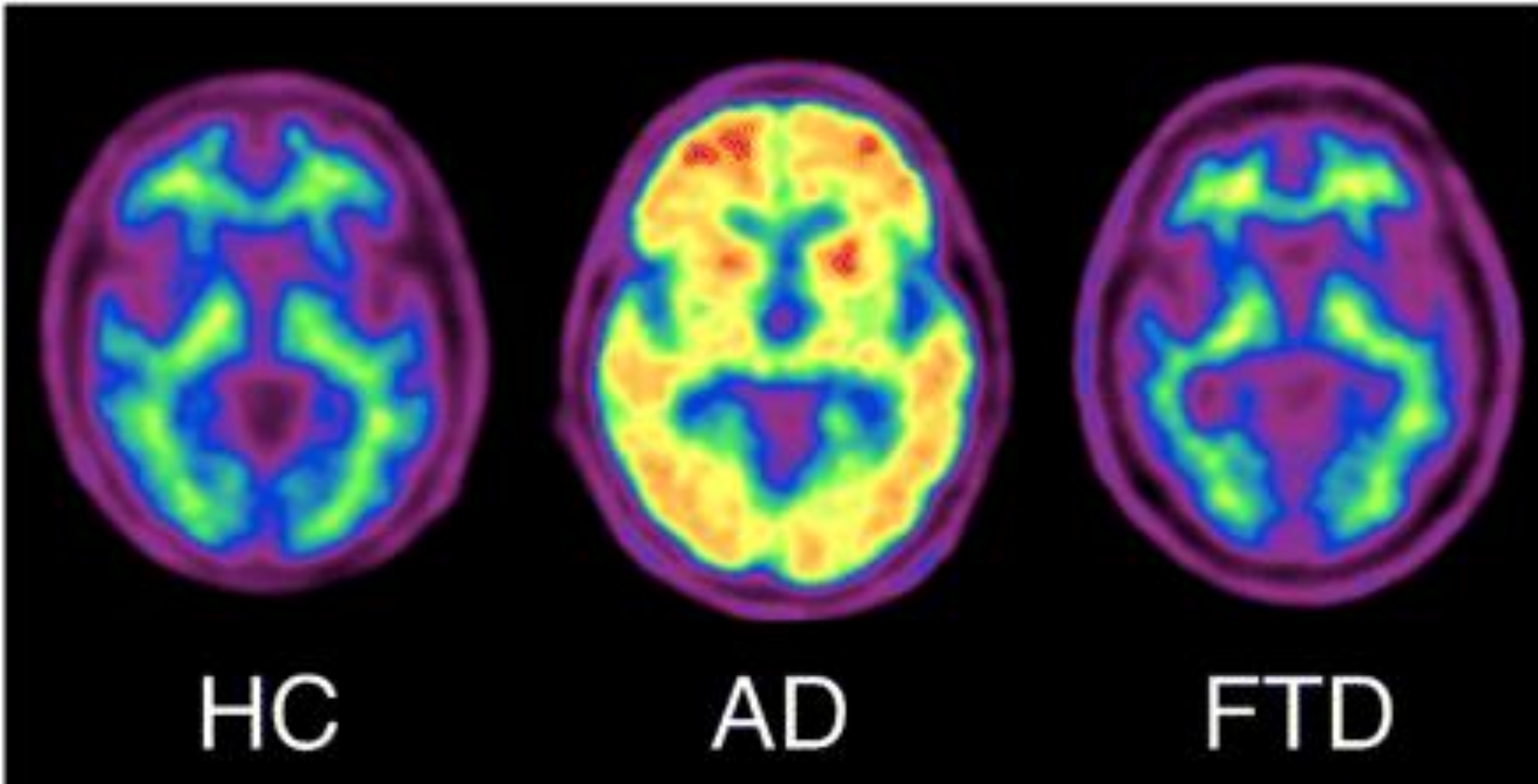


Published in European journal of radiology 2017

[The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease-A systematic review.](#)

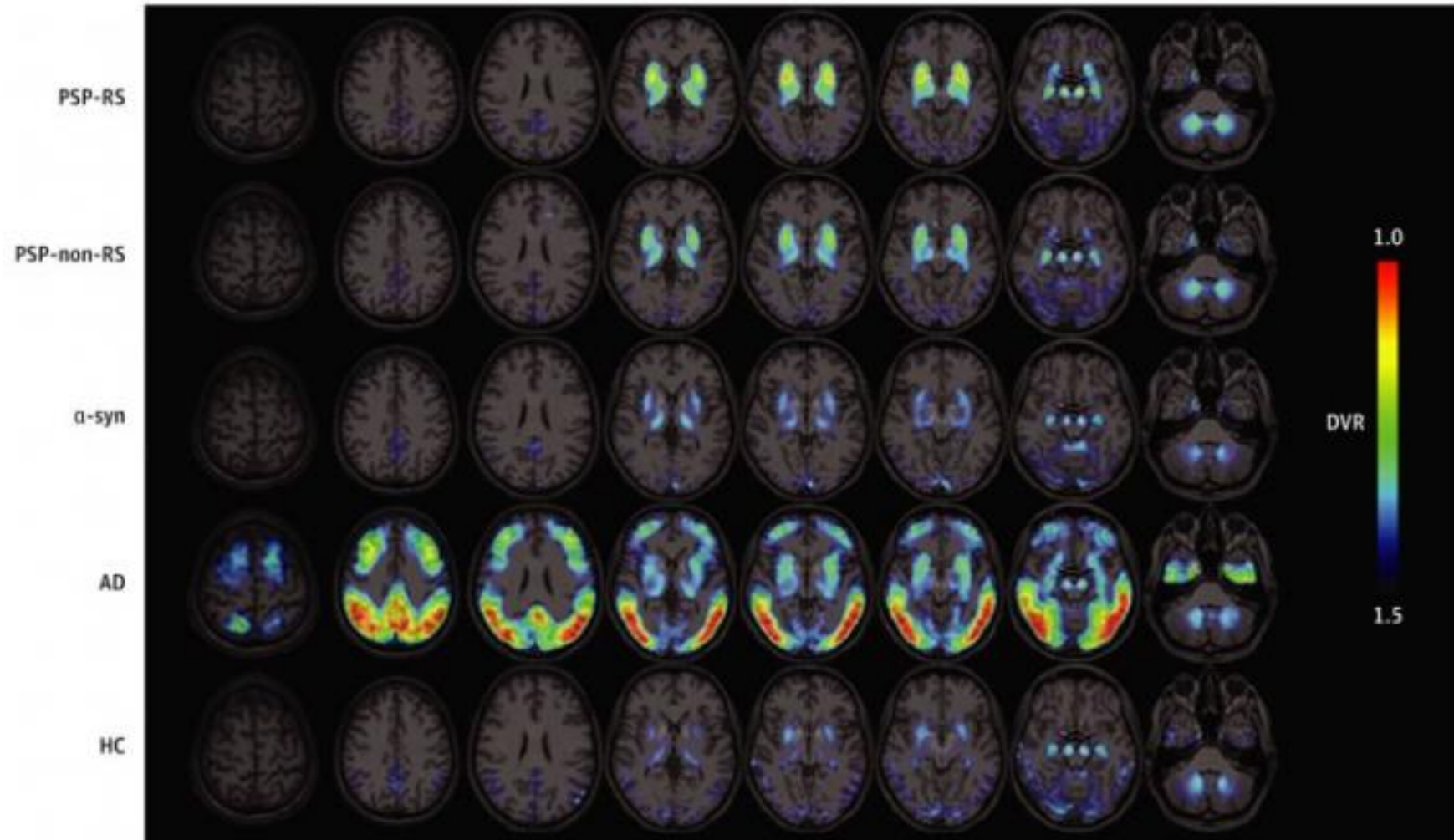
[Louise Rice, S. Bisdas](#)

# Amyloid-PET



18F-florbetaben PET images of healthy aging (HC), AD, and frontotemporal dementia (FTD). 18F-florbetaben images show nonspecific white matter retention in healthy elderly individual, cortical and striatal binding in patient with AD, but no cortical binding in patient with frontotemporal dementia. Christopher C. Rowe, and Victor L. Villemagne J. Nucl. Med. Technol. 2013;41:11-18

# Tau-PET



Durchschnittliche  $^{18}\text{F}$ -PI-2620-Bindungskarten mit Verteilungsvolumenverhältnis (DVR), dargestellt als axiale Überlagerungen auf einer Standardvorlage für die Magnetresonanztomographie für alle Studiengruppen. Extrazerebrale Voxel wurden maskiert

Bildquelle: Brendel et al., JAMA Neurology 2020 (CC-BY)

# Therapien

- *Prophylaktisch (gesundes Leben)*
- Symptomatisch (medikamentös, *nicht-medikamentös*)
- Kausal?!

# Antidementiva: Verzögern den kognitiven Abbau etwas

- Zugelassene Medikamente für M. Alzheimer
  - Acetylcholinesterase-Hemmer
  - NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Memantin)
- Zugelassene Medikamente für M. Parkinson
  - Acetylcholinesterase-Hemmer



# Kausale Therapien

- Problem: Wir kennen die genaue Ursache(n) bei den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen immer noch nicht (M. Alzheimer, M. Parkinson).
- Ziel der Therapie ist das Fortschreiten der Erkrankung (möglichst im frühen Stadium) zu verhindern oder den negativen Verlauf deutlich abzuschwächen.
- Es existieren biochemisch hergestellte monoklonale Antikörper (-mab) gegen z.B. Amyloid oder Tau-Protein, die diese Proteinablagerungen im Gehirn abbauen.

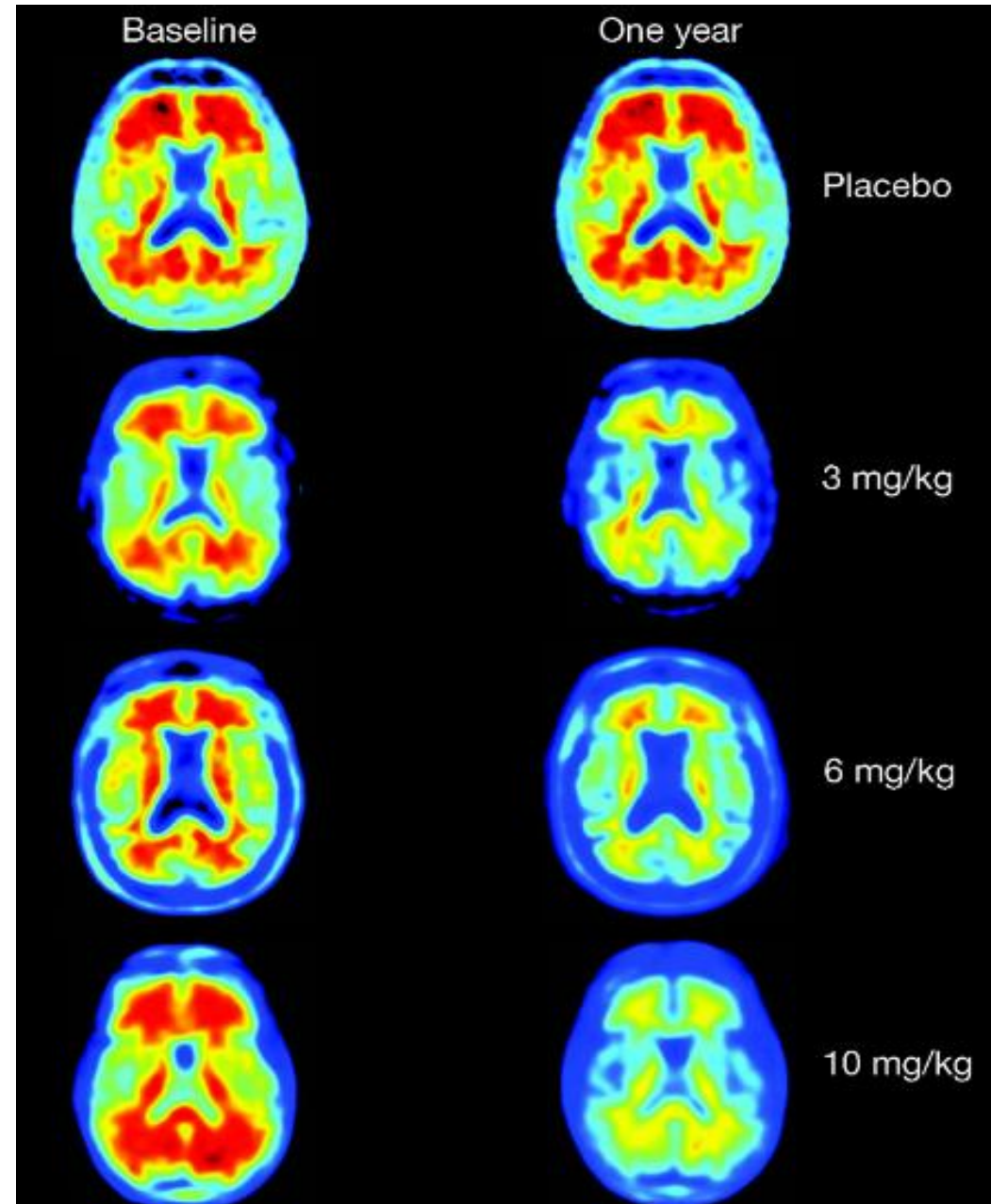




# Aducanumab

- Rechts: Antikörper gegen Amyloid
- Kontroversen
- In den USA zugelassen
- Wird in der EU/CH nicht zugelassen werden (Gesuch wurde zurückgezogen)

(Sevigny et al, Nature 2016)



# Zukunft?

ORIGINAL ARTICLE

## Donanemab in Early Alzheimer's Disease

Mark A. Mintun, M.D., Albert C. Lo, M.D., Ph.D., Cynthia Duggan Evans, Ph.D., Alette M. Wessels, Ph.D., Paul A. Ardayfio, Ph.D., Scott W. Andersen, M.S., Sergey Shcherbinin, Ph.D., JonDavid Sparks, Ph.D., John R. Sims, M.D., Miroslaw Brys, M.D., Ph.D., Liana G. Apostolova, M.D., Stephen P. Salloway, M.D., [et al.](#)

Article   [Figures/Media](#)

[Metrics](#)

May 6, 2021

N Engl J Med 2021; 384:1691-1704

### CONCLUSIONS

In patients with early Alzheimer's disease, donanemab resulted in a better composite score for cognition and for the ability to perform activities of daily living than placebo at 76 weeks, although results for secondary outcomes were mixed. Longer and larger trials are necessary to study the efficacy and safety of donanemab in Alzheimer's disease. (Funded by Eli Lilly; TRAILBLAZER-ALZ ClinicalTrials.gov number, [NCT03367403](#).)

# Donanemab in Early Alzheimer's Disease

PHASE 2, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL

**257**

Patients 60–85 years of age with early symptomatic Alzheimer's disease



**Placebo**



Change from baseline in iADRS score at 76 wk



**-6.86**

**-10.06**

Difference, 3.20; 95% CI, 0.12 to 6.27; P=0.04

No substantial difference in most secondary outcomes (including scores on dementia, cognitive, daily living, and mental state instruments)

**Amyloid-related cerebral edema or effusions**

**26.7%**

**0.8%**

**Donanemab resulted in less decline in a composite score of cognitive and functional impairment at 76 wk**

09.28.22

# Lecanemab Reduced Cognitive Decline in Early Alzheimer Disease in Confirmatory Trial

Alzheimer's & Dementia



Results of the Clarity AD study will be presented November 29, 2022, at the Clinical Trials on Alzheimer's Congress (CTAD) in San Francisco, CA.

KEYWORDS: Alzheimer Disease • Lecanemab • Cognitive Decline

In the phase 3 confirmatory Clarity AD trial, participants with early Alzheimer disease who were treated with lecanemab (Eisai, Woodcliff Lake, NJ and Biogen, Cambridge, MA) had improved cognition. Participants in the trial (n=1,795) had mild cognitive impairment (MCI) due to AD or mild AD and confirmed amyloid pathology in the brain. Cognitive improvement was measured with the Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB). Participants in the Clarity-AD study had similar baseline characteristics and 25% were Black or Hispanic/Latinx. All participants were randomly assigned 1:1 to receive 10 mg/kg lecanemab or placebo biweekly.

In the intention-to-treat population, those treated with lecanemab vs placebo for 18 months had a 27% reduction in clinical decline (-0.45 points on CDR-SB;  $P < .001$ ), with differences between lecanemab and placebo appearing as early as 6 months. Lecanemab treatment also resulted in improvements on other clinical measures of AD, including the AD Assessment Scale-Cognitive Subscale-14 (ADAS-cog14), AD Composite Score (ADCOMS) and the AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment (ADCS MCI-ADL). Further, statistically significant reductions in brain amyloid were also seen with lecanemab vs placebo.

Practical  
Neurology®

# Zusammenfassung

- Demenz-Definition
- Biomarker/Tracers
- Therapie neurodegenerativer Erkrankungen
  - Womöglich sind kausale Therapien bald erhältlich