

# Immunterapi vid Alzheimers sjukdom

---

Jan Marcusson

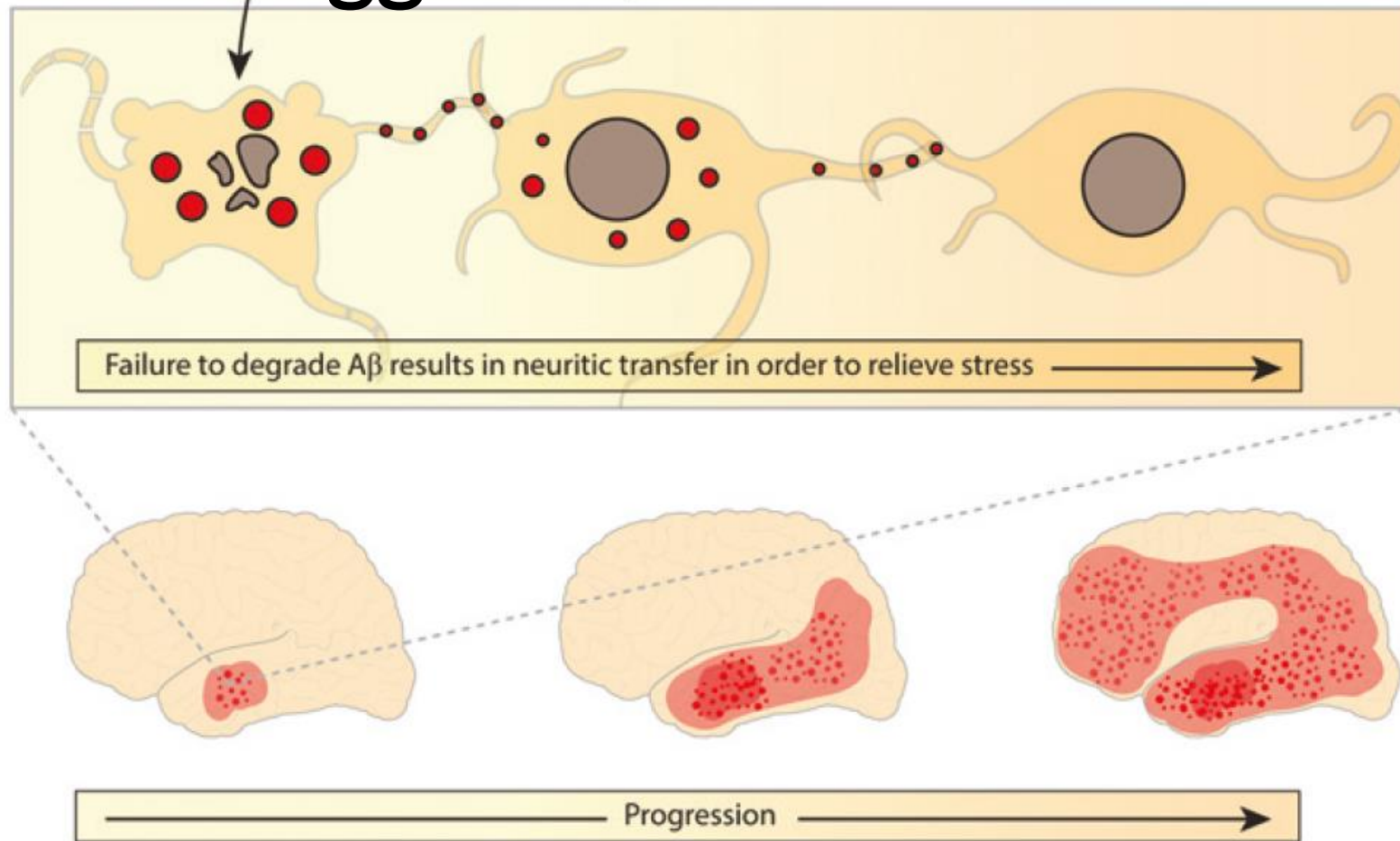
Professor Emeritus Linköpings Universitet

Överläkare Minnesmottagningen,  
Västerviks sjukhus



JanMarcusson

# Bakomliggande mekanismer



## Neuron-to-Neuron Transmission of Neurodegenerative Pathology

Martin Hallbeck<sup>1,2</sup>, Sangeeta Nath<sup>1</sup>, and Jan Marcusson<sup>1</sup>

The Neuroscientist  
19(6) 560–566  
© The Author(s) 2013  
Reprints and permissions:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1073858413494270  
nro.sagepub.com  
SAGE

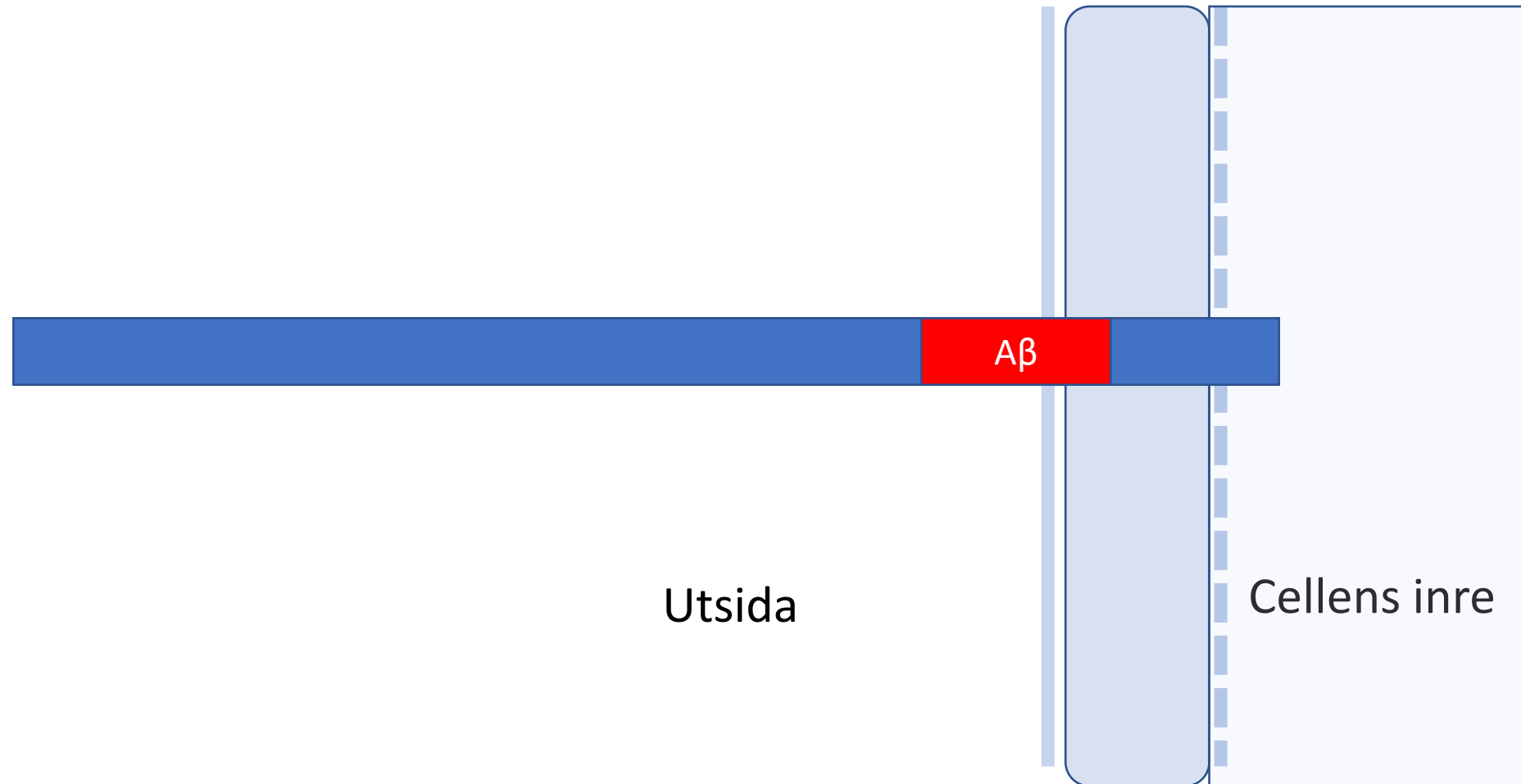
SCIENTIFIC  
AMERICAN™

••  
• November 22, 2012  
••

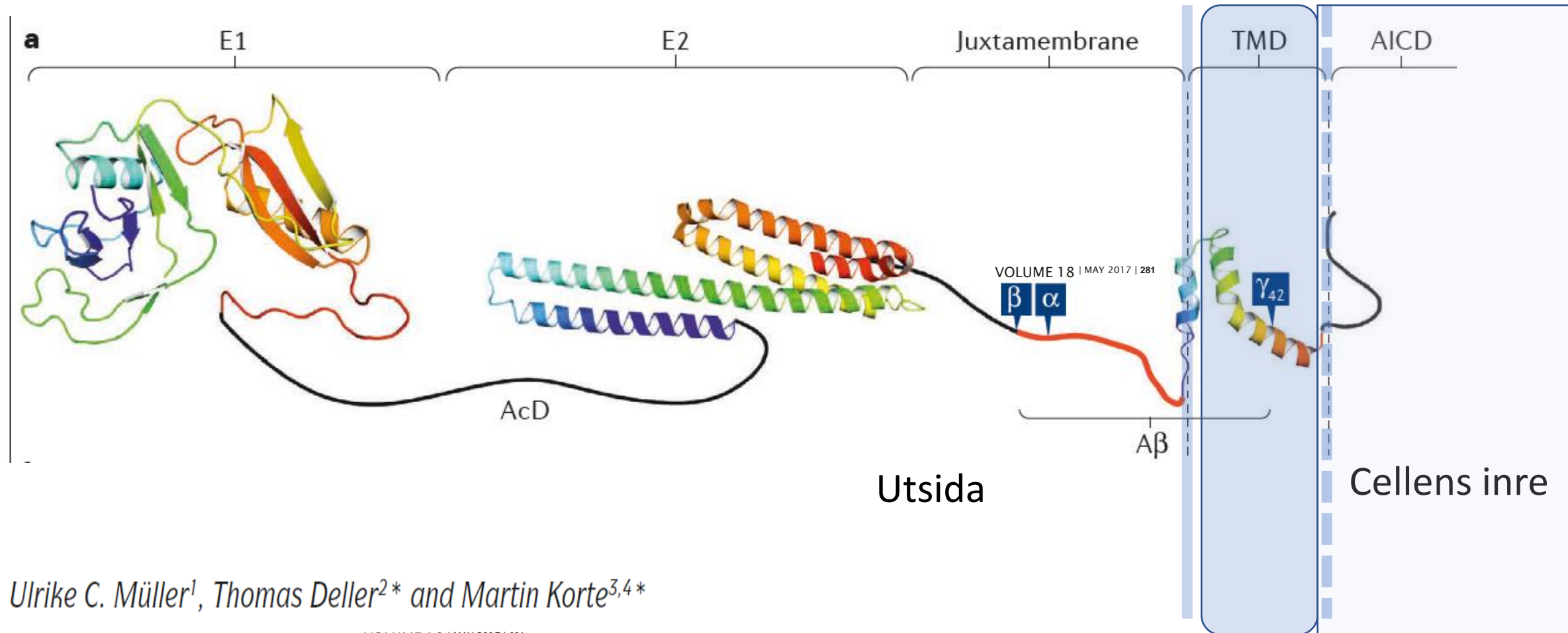
## Planting Seeds of Dementia

A cascade of misfolded proteins may trigger Alzheimer's  
By [Carrie Arnold](#)

# Amyloid Precursor Protein (APP) och $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ )

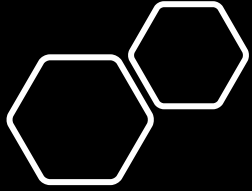


# Amyloid Precursor Protein (APP) och $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ )



Ulrike C. Müller<sup>1</sup>, Thomas Deller<sup>2\*</sup> and Martin Korte<sup>3,4\*</sup>

VOLUME 18 | MAY 2017 | 281



# APP och A $\beta$ fysiologi

- En rad olika effekter på nervcellens plasticitet, kommunikation med andra nervceller, särskilt minne

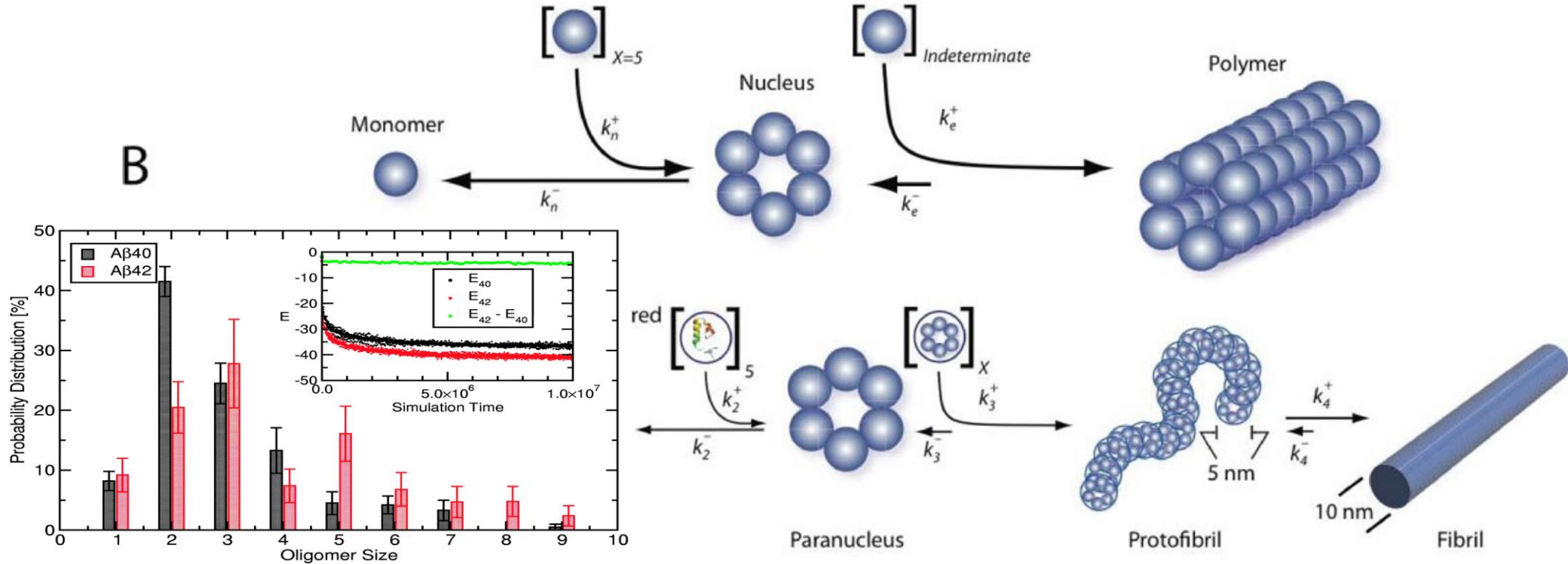
Table 2 | *In vivo* functions of APP fragments in the mammalian CNS

APP fragment	Functions and effects
APP $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\uparrow</math> Memory<sup>142</sup></li> <li>• <math>\uparrow</math> LTP and NMDAR currents in DG of anaesthetized rats<sup>151</sup></li> <li>• Rescues memory<sup>154</sup> and LTP in aged rats<sup>153</sup></li> <li>• Rescues spine density of <i>App</i><sup>-/-</sup> organotypic hippocampal cultures<sup>127</sup>; rescues LTP and spatial learning in aged <i>App</i><sup>-/-</sup> mice<sup>91</sup>; rescues LTP in NexCre-cDKO mice<sup>22</sup></li> <li>• Tg OE in APP/PS1 mice inhibits the amyloidogenic pathway, reduces plaque deposition<sup>5</sup> and reduces GSK3<math>\beta</math>-dependent tau phosphorylation<sup>199</sup></li> <li>• Viral OE in APP/PS1 mice rescues spine density, LTP and memory<sup>132</sup></li> <li>• Protects against: TBI<sup>166</sup>; neuronal death during transient ischaemia<sup>200</sup>; and hypoxia in acute hippocampal slices<sup>93</sup></li> <li>• Stimulates adult neurogenesis at the subventricular zone<sup>196</sup></li> <li>• Tg OE associated with impaired social interaction in male mice<sup>201</sup></li> </ul>
APP $\beta$	Stable metabolite <i>in vivo</i> , not associated with increased cell death, induces transcription of transthyretin and klotho <sup>126</sup>
A $\beta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulates neuronal homeostasis: picomolar (but not higher) amounts stimulate PTP, LTP and memory; suggested to stimulate presynaptic transmitter release, via effects blocked by nAChR inhibitors<sup>202-204</sup></li> <li>• Major APP fragment associated with AD pathogenesis; gives rise to A<math>\beta</math> oligomers and plaques, inhibits synaptic plasticity and memory (for reviews see REFS 88, 138)</li> </ul>
A $\beta$ <sup>*<sub>2-x</sub></sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generated by meprin cleavage</li> <li>• High aggregation propensity; potential seed for A<math>\beta</math> deposition<sup>205</sup></li> </ul>
p3	Physiological or trophic function unknown; no pathological effects reported
A $\eta$ - $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upregulated upon <math>\beta</math>-secretase inhibition<sup>48</sup></li> <li>• <math>\downarrow</math> Neuronal activity and LTP in wild-type hippocampal slices<sup>48</sup></li> </ul>
A $\eta$ - $\beta$	None of the pathological properties reported for A $\eta$ - $\alpha$ <sup>48</sup>
APP $\varsigma$ (APP <sub>1-585</sub> , APP <sub>1-373</sub> or APP <sub>374-585</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\eta</math>-secretase-derived</li> <li>• Physiological function unknown</li> </ul>
APP $\delta$ (APP <sub>1-448</sub> , APP <sub>1-660</sub> or APP <sub>449-660</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\delta</math>-secretase-derived</li> <li>• Physiological function unknown (only detectable in low amounts in aged mice)</li> <li>• Tg AD model mice that also lack <math>\delta</math>-secretase show reduced A<math>\beta</math> load and ameliorated functional deficits<sup>52</sup></li> </ul>

Ulrike C. Müller<sup>1</sup>, Thomas Deller<sup>2\*</sup> and Martin Korte<sup>3,4\*</sup>

VOLUME 18 | MAY 2017 | 281

**MINIREVIEW:** Amyloid  $\beta$ -Protein Assembly



***In silico* study of amyloid  $\beta$ -protein folding and oligomerization**

B. Urbanc<sup>\*,†</sup>, L. Cruz<sup>\*</sup>, S. Yun<sup>\*</sup>, S. V. Buldyrev<sup>\*,†</sup>, G. Bitan<sup>§</sup>, D. B. Teplow<sup>§</sup>, and H. E. Stanley<sup>\*</sup>

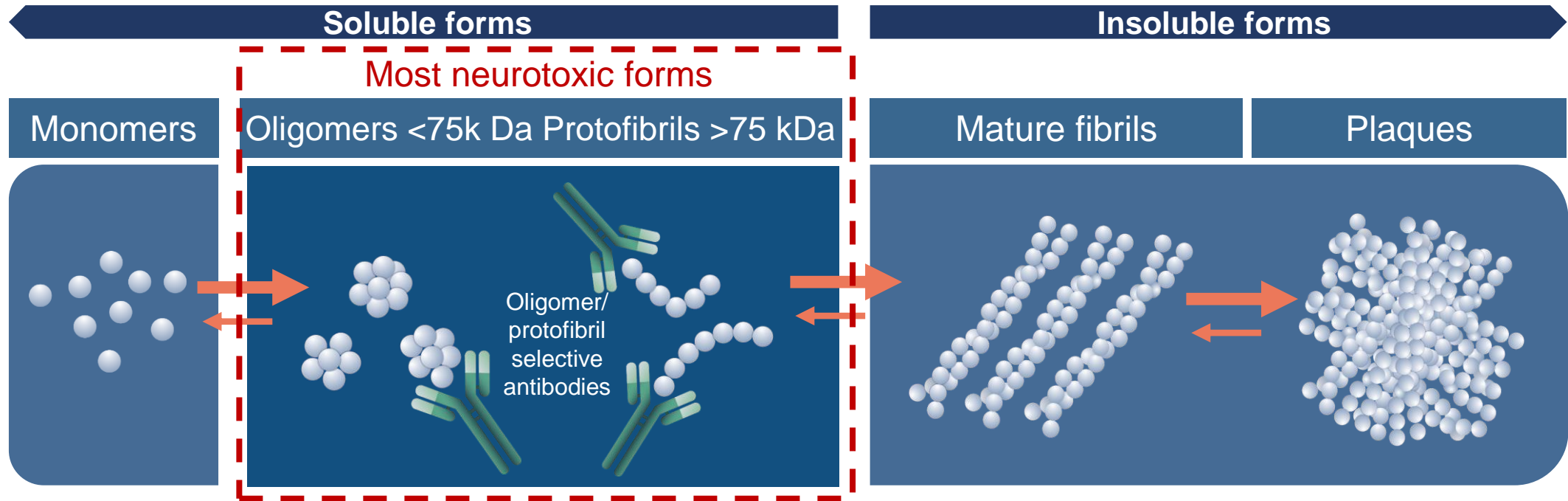
PNAS | December 14, 2004 | vol. 101 | no. 50 | 17345–17350

**Amyloid  $\beta$ -Protein Assembly and Alzheimer Disease<sup>\*,§</sup>**

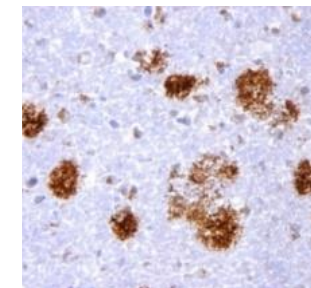
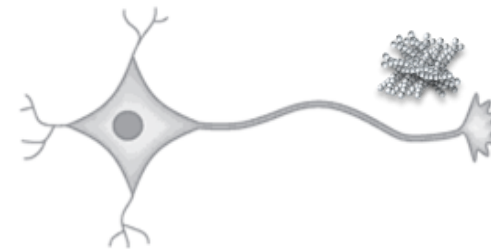
Published, JBC Papers in Press, October 9, 2008, DOI 10.1074/jbc.R800036200

Robin Roychaudhuri<sup>‡</sup>, Mingfeng Yang<sup>‡</sup>, Minako M. Hoshi<sup>§</sup>, and David B. Teplow<sup>†1</sup>

# Targeting most neurotoxic forms of A $\beta$ is important

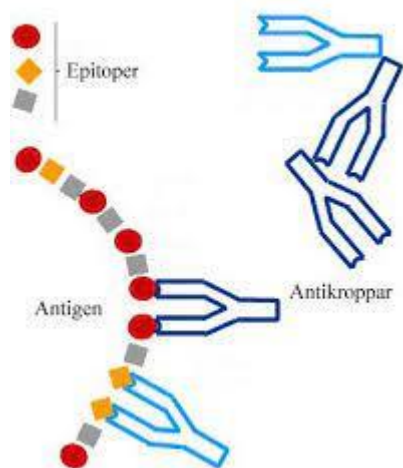


Aggregated A $\beta$  fibrils in amyloid plaques



Walsh et al. 1997 J Biol Chem; Harper et al. 1997 Chem Biol; Nilsberth et al. 2001 Nat Genet; O'Nuallain et al. 2010 J Neurosci; Lannfelt et al. 2013 J Intern Med; Lannfelt et al. 2014 Alz Res Ther

# Olika epitoper på Abeta för antikroppar

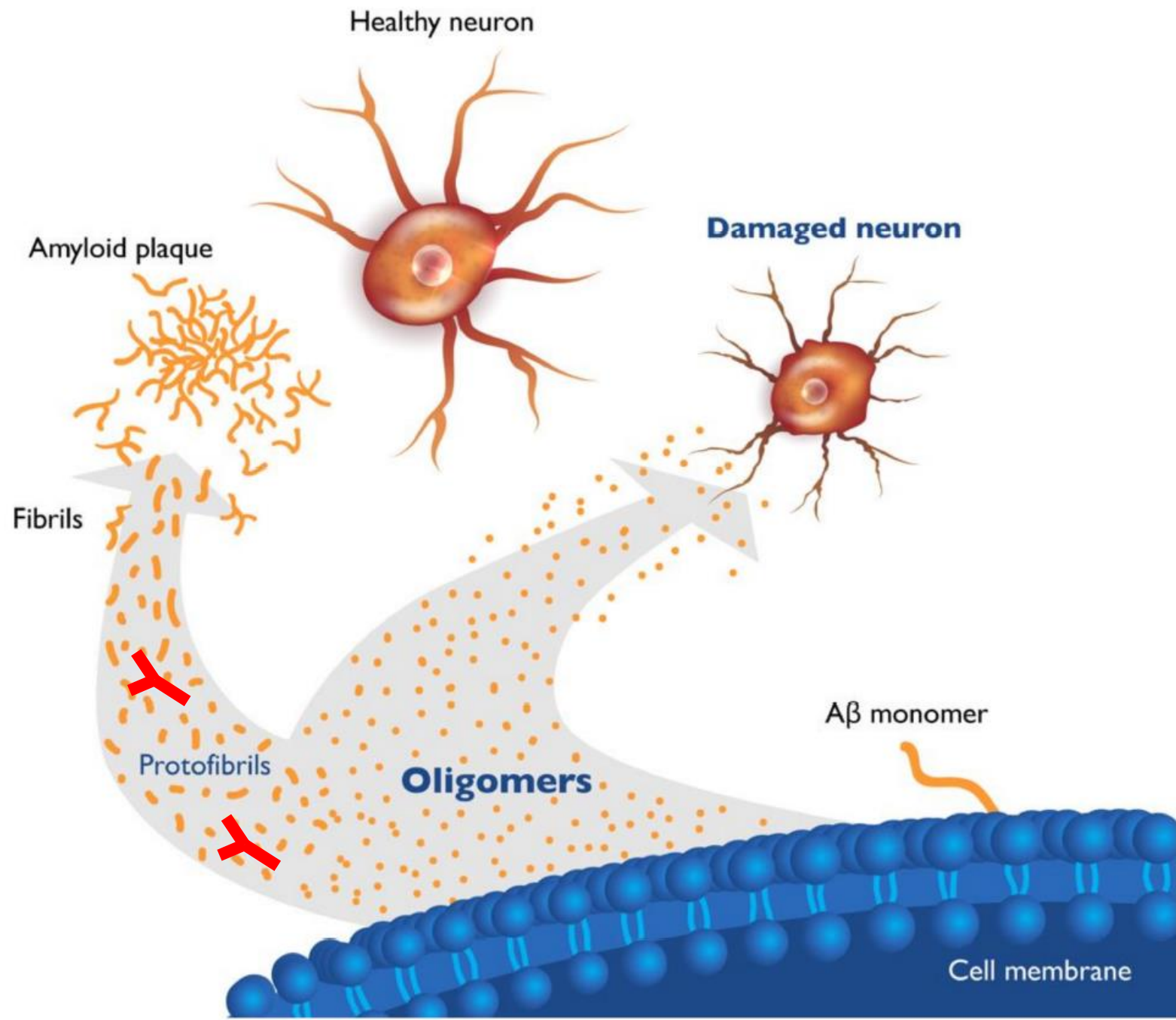


Aβ amino acid numbering	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	IgG class	Monomer/fibril preference	
Amino acid	D	A	E	F	R	H	D	S	G	Y	E	V	H	H	Q	K	L	V	F	F	A	E	D	V	G	S	N	K	G	A			
Bapineuzumab	■	■	■	■	■	■	■																								IgG1	M = F	
Lecanemab	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■															IgG1	M << F
Gantenerumab	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■							■	■	■	■					IgG1	M << F	
Aducanumab			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■																IgG1	M << F
Donanemab			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■																IgG1	M = F*
Solanezumab																■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	IgG1	M >>> F
Crenezumab													■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	IgG4	M > F	

■ Key amino acid epitopes

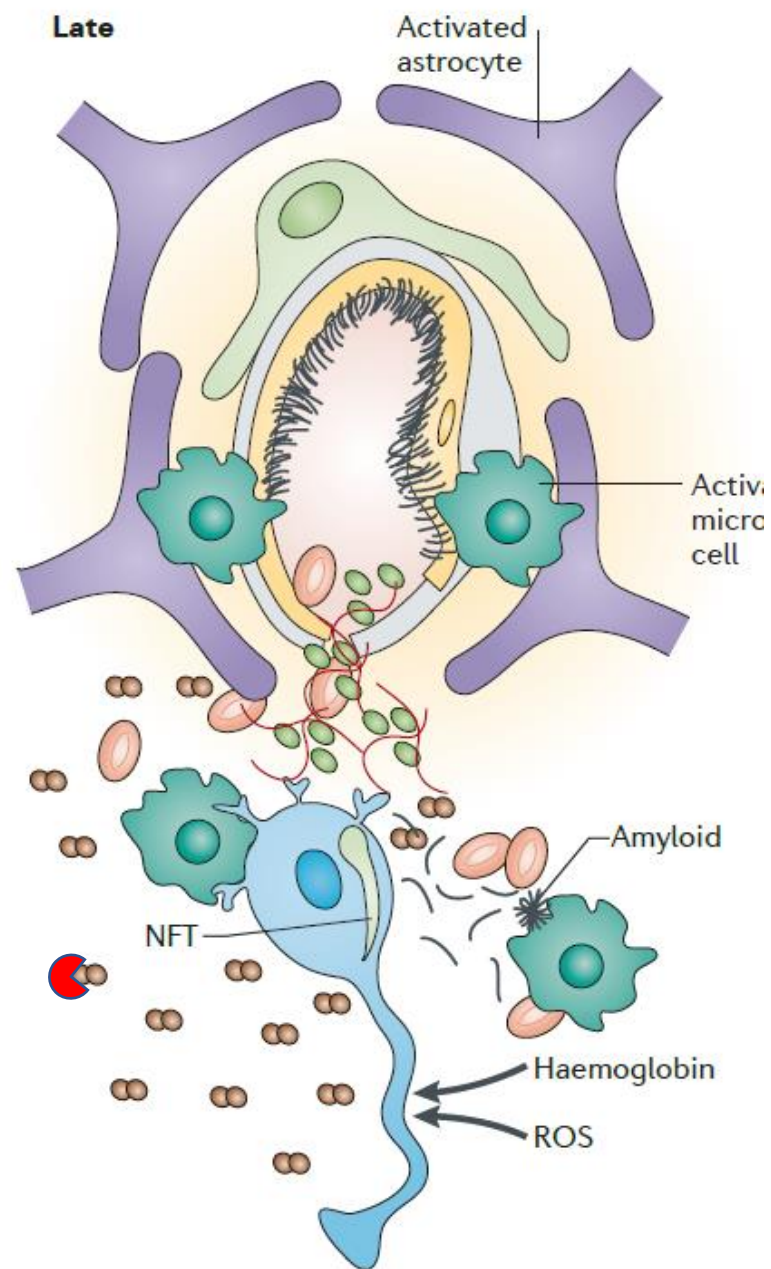
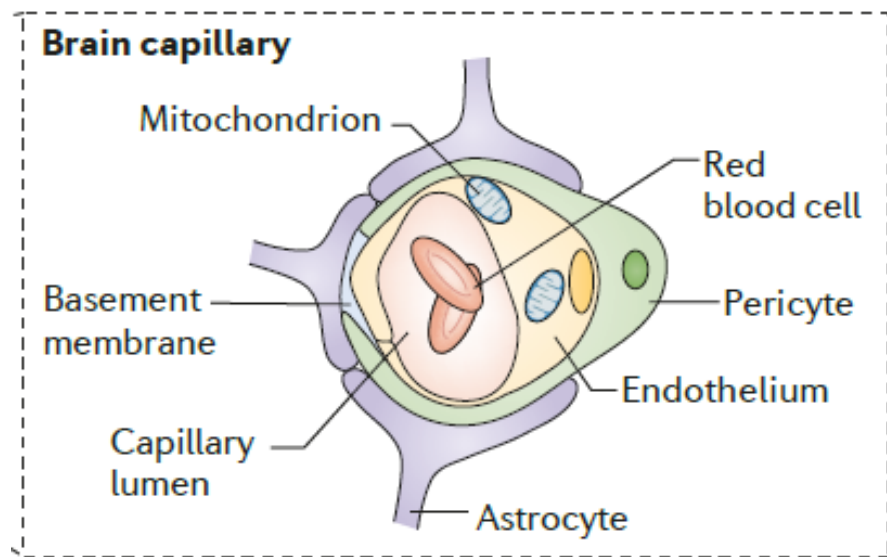
Fig. 2 | Aβ epitopes of monoclonal antibodies tested in clinical trials for Alzheimer disease. Amyloid-β (Aβ) amino acid sequence is indicated in the one-letter code, and amino acids participating in the epitope recognized by the antibodies are stained in red (key amino acid) or orange<sup>47,55,61,74,114,115</sup>. The pE3Aβ peptide is highly insoluble and, consequently, donanemab is effectively plaque-specific (indicated by an asterisk).





Citation: Tolar, M.; Hey, J.; Power, A. Abushakra, S. Neurotoxic Soluble Amyloid Oligomers Drive Alzheimer's Pathogenesis and Represent a Clinically Validated Target for Slowing Disease Progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 6355. <https://doi.org/10.3390/ijms22126355>

# Verkan eller biverkan?



Immunologisk  
effekt →  
Biverkningar

---

ARIA: amyloid related imaging abnormalities

---

ARIA-E: amyloid related imaging  
abnormalities with edema or effusions

---

ARIA-H: amyloid related imaging  
abnormalities with cerebral  
microhemorrhages, cerebral  
macrohemorrhages, or superficial siderosis



# Mekanism- funderingar

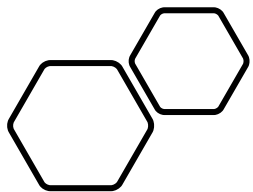
- Minskning av etablerade plack viktigt?
- Minskning av lösliga (toxiska) former av A-beta viktigare?
- Antigen-antikroppkomplex elimineras via immunkompetenta celler i hjärnans finaste blodkärl (kapillärsystem)
- Risk för ansamling av antigen-antikroppssaggregat i kapillärsystemet med risk för immunreaktioner
  - Svullnad
  - Mikroblödningar
  - Olika antikroppar olika egenskaper/benägenhet
- Immunologisk effekt en förutsättning för intervention av den patologiska processen

# Försiktigare "removal" säkrare?

Table 2 | Comparison of properties of anti-A $\beta$  antibodies

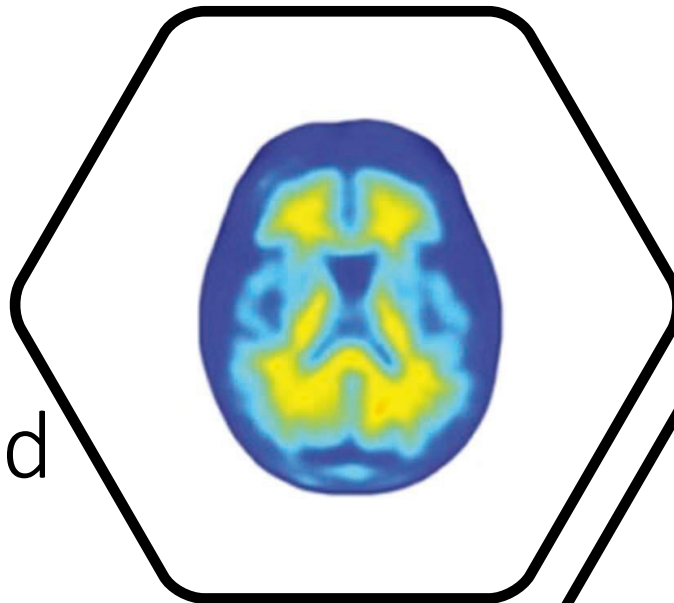
Drug	Normalized dosage (mg per kg per 4 weeks)	Amyloid removal (CL/number of patients)	Normalized rate of amyloid removal (CL per 4 weeks per 10 mg per kg) (A)
Bapineuzumab <sup>59,60</sup>	0.3	~7 <sup>a</sup> /12	0
Gantenerumab <sup>89</sup>	13 <sup>b</sup>	42 <sup>c</sup> /27	2.5
Lecanemab <sup>d</sup>	20	62 <sup>c</sup> /43	2.4
Aducanumab <sup>7,6</sup>	6 <sup>g</sup>	64/109 <sup>h</sup>	5.5
Donanemab <sup>83</sup>	15 <sup>b</sup>	67/115	7.5

To explore the relationship between amyloid removal and amyloid-rela

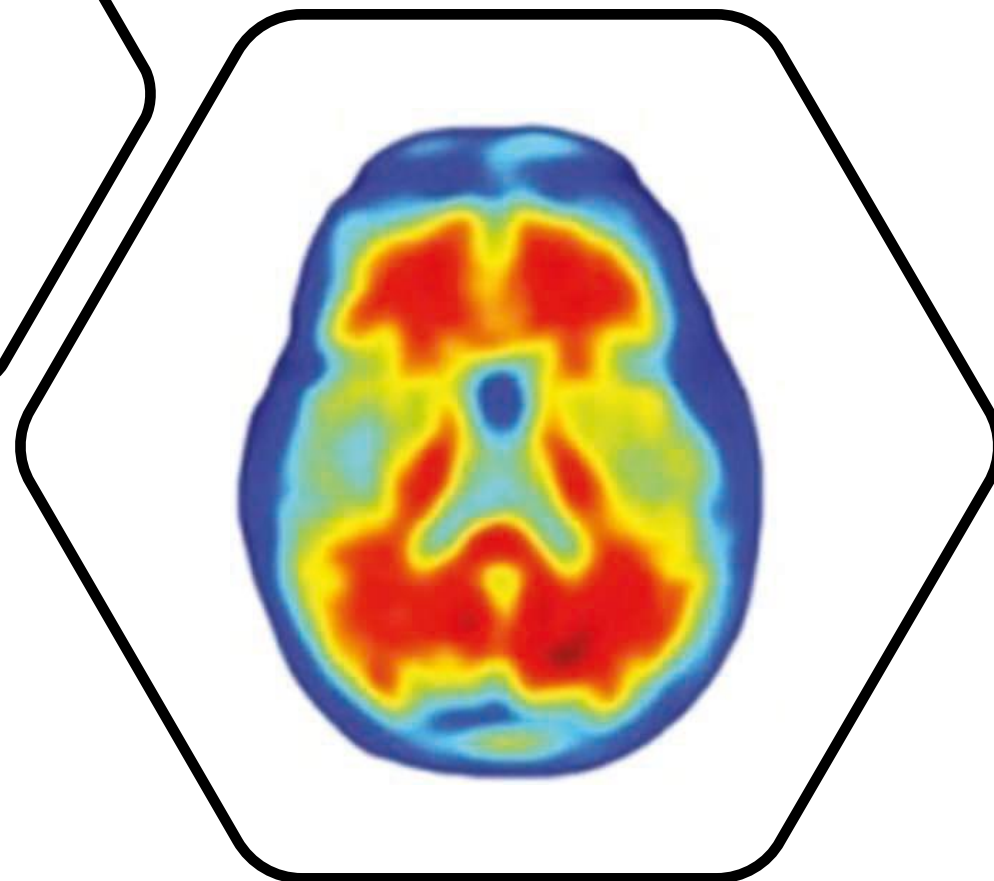


## Olika antikroppar mot A $\beta$ -Amyloid med olika utfall

- Aducanumab
  - Ej aktuell för Europa
- Gantenerumab (Roche)
  - Stoppad, ingen effekt
- Donanemab (Eli Lilly) Q2 2023
  - Inget FDA fast-track
- Lecanemab (Bioarctic)
  - FDA "godkänt", godkänd i Japan, EMA ansökan föreligger



11 JUNE 2021 **SCIENCE** sciencemag.org • VOL 372 ISSUE 6547



# Mäta effekt som funktion eller struktur

- Funktion

- Kognition

- T ex MMSE
    - ADAS-Cog14

- Funktion/ADL

- CDR
    - ADCS-MCI-ADL

- Struktur

- Minskning av Abeta-plack på Amyloid-PET
  - Likvor-markörer

# Clinical Dementia Rating-SB

DELOMRÅDE	CDR 0	CDR 0,5	CDR 1	CDR 2	CDR 3
<b>MINNE</b>	Ingen minnesförlust eller ibland lätt slumpmässig glömska.  <input type="checkbox"/>	Återkommande lätt glömska, minns delvis händelser.  <input type="checkbox"/>	Måttlig minnesförlust, mera markant för nyligen inträffade händelser, påverkar det dagliga livet.  <input type="checkbox"/>	Svår minnesförlust: Endast inlärt material bibehålls, nytt material glöms fort.  <input type="checkbox"/>	Svår minnesförlust: endast fragment återstår.  <input type="checkbox"/>
<b>ORIENTERING</b>	Helt orienterad.  <input type="checkbox"/>	Helt orienterad förutom lättare svårigheter med tidsuppfattningen.  <input type="checkbox"/>	Måttliga svårigheter med tidsuppfattningen. Orienterad till tid och rum då undersökningen görs. Kan vara geografiskt desorienterad.  <input type="checkbox"/>	Stora svårigheter med tidsuppfattningen. Vanligen desorienterad till tid och ofta till rum.  <input type="checkbox"/>	Endast orienterad till person.  <input type="checkbox"/>
<b>BEDÖMNINGSFÖRMÅGA OCH PROBLEMLÖSNING</b>	Löser vardagsproblemen bra, sköter ekonomin väl, omdömet välbevarat.  <input type="checkbox"/>	Lätt störning i problemlösningsförmågan, samband och avvikelser.  <input type="checkbox"/>	Måttliga svårigheter att lösa komplexa problem, samband och avvikelser. Sociala förmågan ofta intakt.  <input type="checkbox"/>	Stora svårigheter med problemlösning, samband och avvikelser. Förmågan till socialt omdöme nedsatt.  <input type="checkbox"/>	Oförmögen att bedöma och / eller lösa problem.  <input type="checkbox"/>
<b>SOCIALA FUNKTIONER</b>	Fungerar självständigt såsom tidigare i arbetet, med inköp och ekonomiska ärenden, i föreningsliv och sociala sammanhang.  <input type="checkbox"/>	Lättare störning i ovanstående aktiviteter.  <input type="checkbox"/>	Oförmögen att fungera självständigt i ovan nämnda aktiviteter, kan fortfarande vara engagerad i någon. Verkar fungera normalt vid första anblicken.  <input type="checkbox"/>	Kan ej fungera självständigt utanför hemmet, dock i vissa situationer under handledning.  <input type="checkbox"/>	Kan ej fungera självständigt utanför hemmet, inte ens under handledning.  <input type="checkbox"/>
<b>HEM OCH FRITID</b>	Hemliv, hobbies och intellektuella intressen väl bevarade.  <input type="checkbox"/>	Lätt förändring i ovanstående funktioner.  <input type="checkbox"/>	Måttliga men tydliga försämringar i de dagliga funktionerna hemma. Komplicerade funktioner och hobbies överges.  <input type="checkbox"/>	Klarar av endast lättare uppgifter, mycket begränsat intresse för saker och ting, dålig koncentrationsförmåga.  <input type="checkbox"/>	Ingen betydande funktionsförmåga i hemmet utanför det egna rummet.  <input type="checkbox"/>
<b>PERSONLIG OMVÅRDAD</b>	Fullt kapabel att sköta sig själv.  <input type="checkbox"/>	  <input type="checkbox"/>	Behöver uppmanas och påminnas.  <input type="checkbox"/>	Behöver assistans vid påklädning, med hygien och att hålla rätt på personliga tillhörigheter.  <input type="checkbox"/>	Behöver mycket hjälp med personlig omvårdnad, ofta inkontinent.  <input type="checkbox"/>



# Lecanemab

Ursprungligen en  
svensk  
forskningsprodukt

Svenskt  
läkemedelsbolag  
(Bioarctic)

Internationella  
partners (Esai,  
Biogen)

• Lars Lannfeldt

# Baskaraktärstika Clarity-Lecanemab

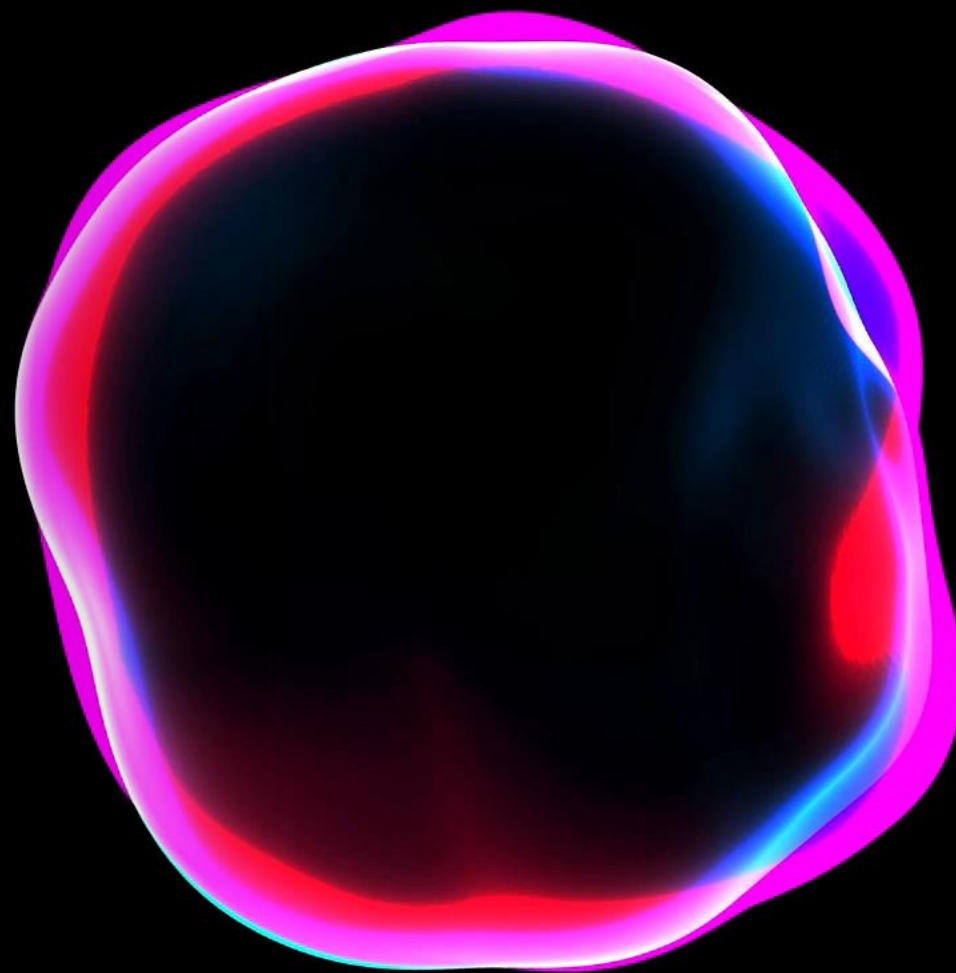
## • Lecanemab

Antal:	859
Ålder:	71.4±7.9 [50-90]
MMSE	25.5 [22-30]
CDR-SB	3.17 [0.5-8.0]
MCI (AD)	62%
AD	38%
Fullföljde	82%

## • Placebo

Antal:	875
Ålder:	71.0±7.8 [50-90]
MMSE:	25.6 [22-30]
CDR-SB	3.22 [0.5-8.5]
MCI (AD)	62%
AD	38%
Fullföljde	84%

Effekter  
på  
funktion



# CDR-SB $\Delta$

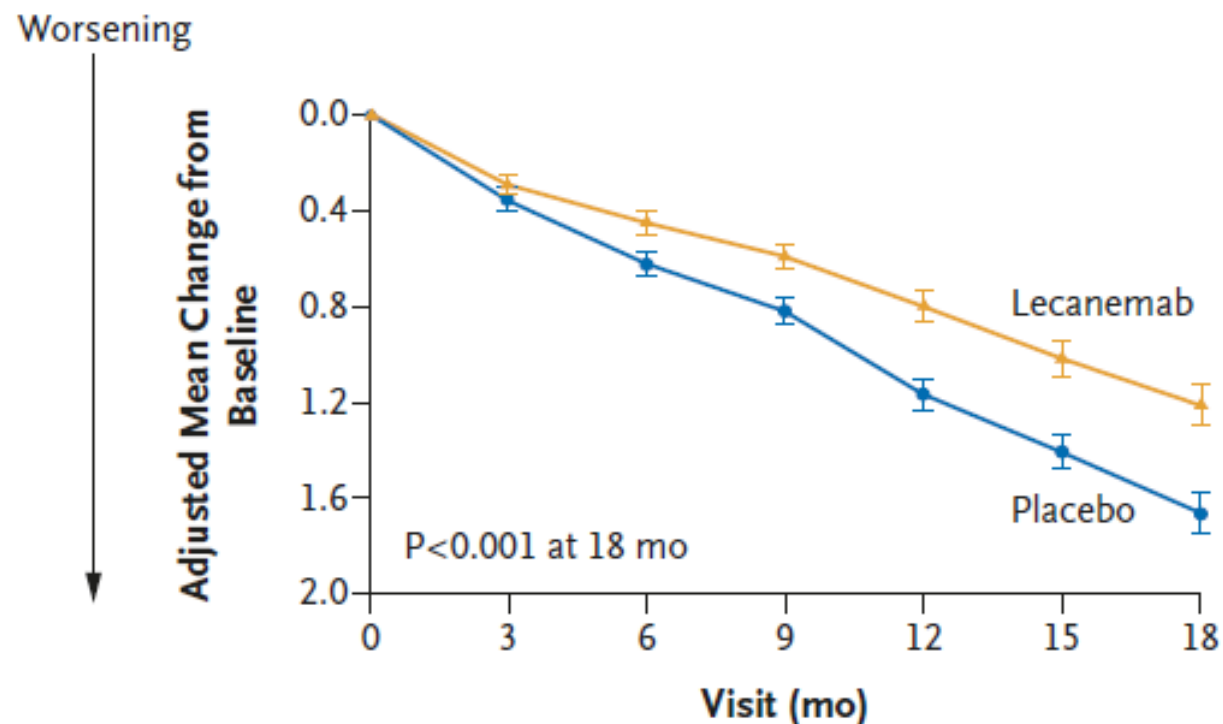
lecanemab

18 mån = 0.45

Vid start:

Lecanemab 3.2 [0.5-8]

Placebo 3.2 [0.5-8]



## No. of Participants

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

## Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

NEJM 2023 Jan 5;388(1):9-21.

doi: 10.1056/NEJMoa2212948. epub Nov 29, 2022

# ADAS-Cog14

lecanemab

Vid start:

Lecanemab 24 [5-48]

Placebo 24 [5-61]

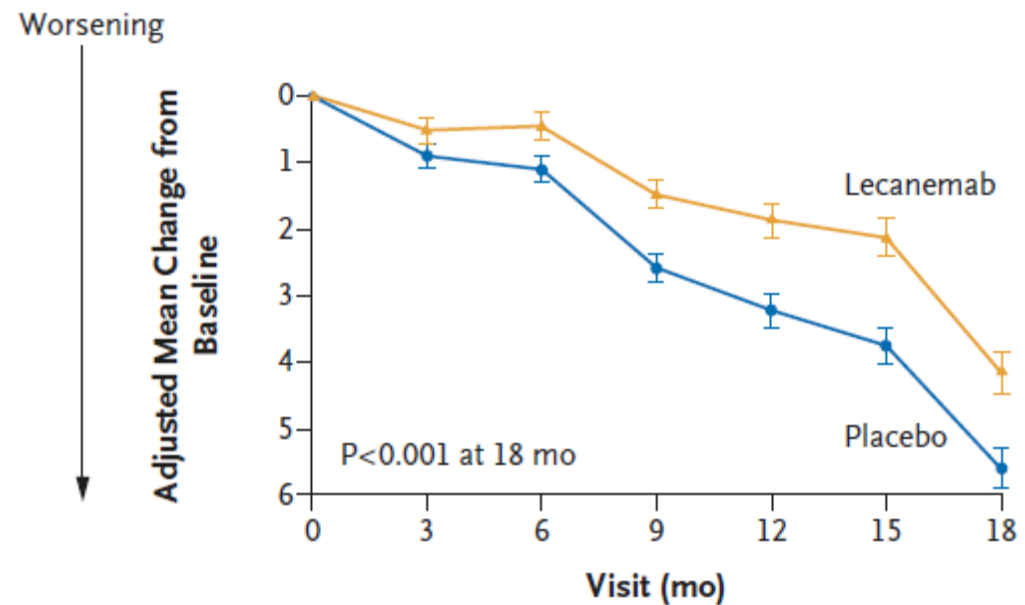
## Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhabda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

NEJM 2023 Jan 5;388(1):9-21.

doi: 10.1056/NEJMoa2212948. epub Nov 29, 2022

ADAS-Cog14 Score



No. of Participants

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

# ADCS-MCI-ADL

## Lecanemab

Vid start:

Lecanemab 41 [13-53]

Placebo 41 [12-53]

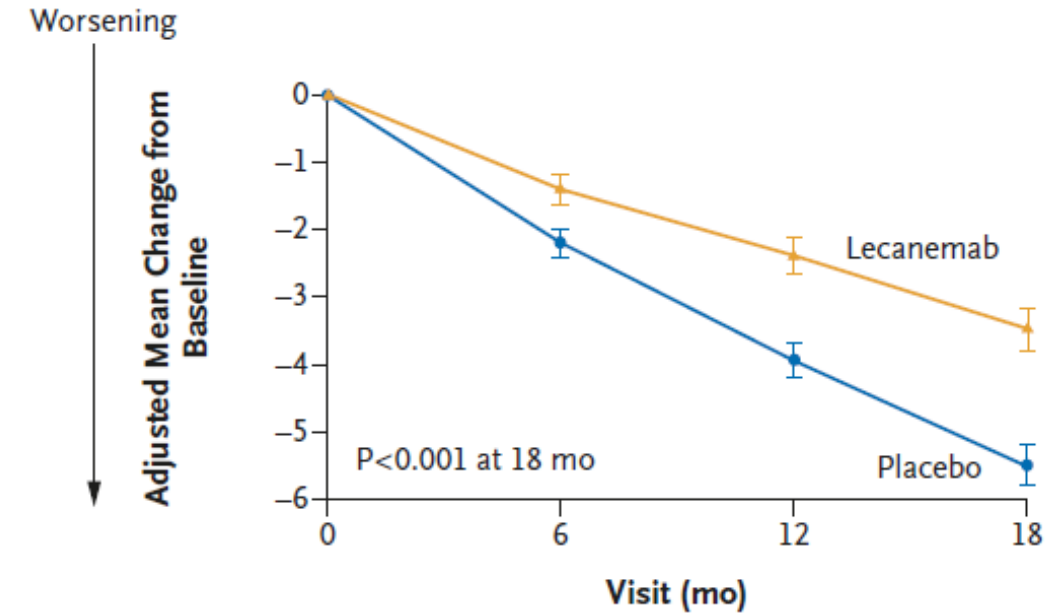
### Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

NEJM 2023 Jan 5;388(1):9-21.

doi: 10.1056/NEJMoa2212948. epub Nov 29, 2022

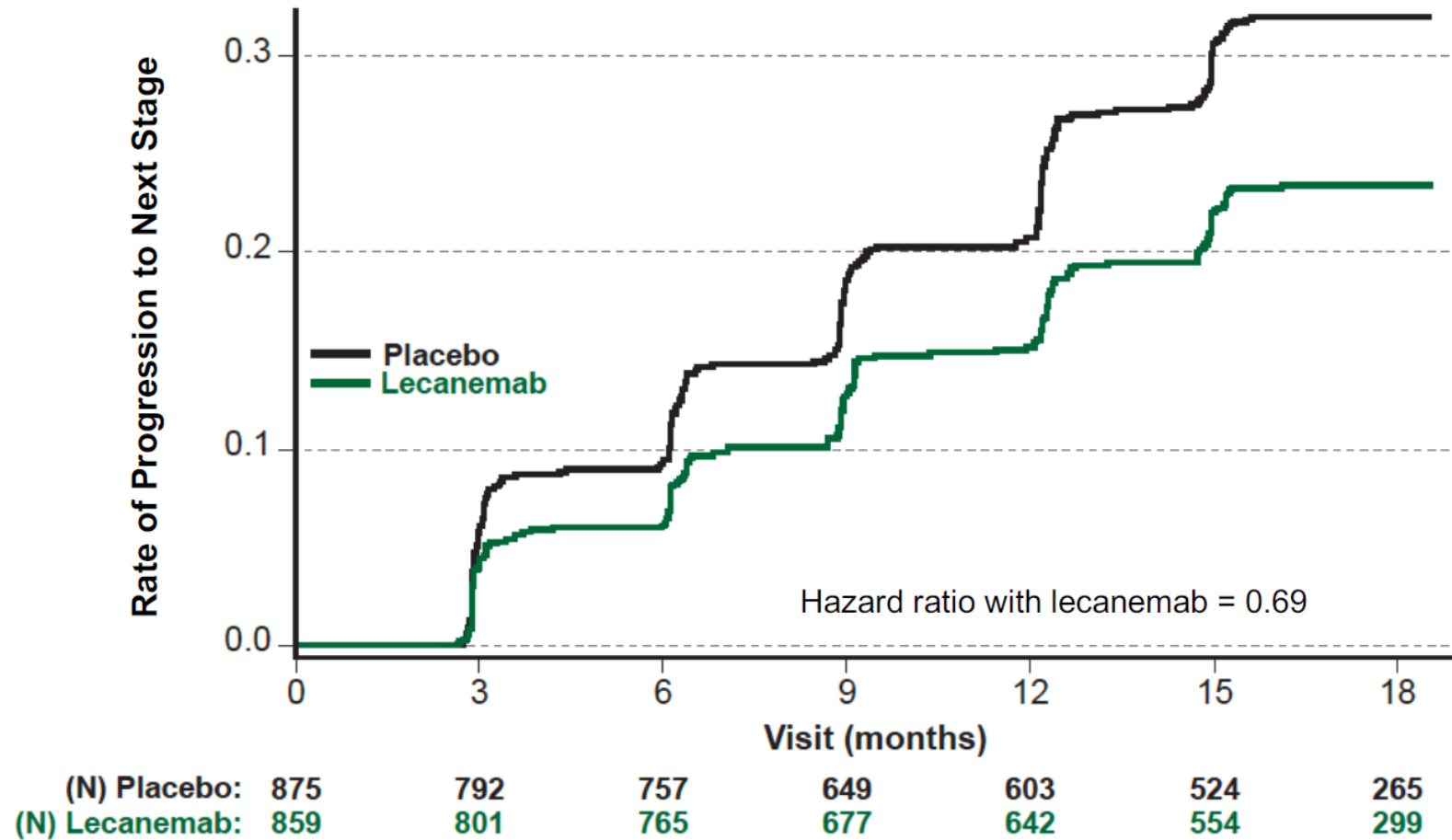
### ADCS-MCI-ADL Score



### No. of Participants

Lecanemab	783	756	716	676
Placebo	796	783	739	707

# Risk för försämring CDR




Lecanemab in Early Alzheimer's Disease  
 C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo,  
 D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas,  
 D. Watson, S. Dhabda, M. Trizary, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

NEJM 2023 Jan 5;388(1):9-21.

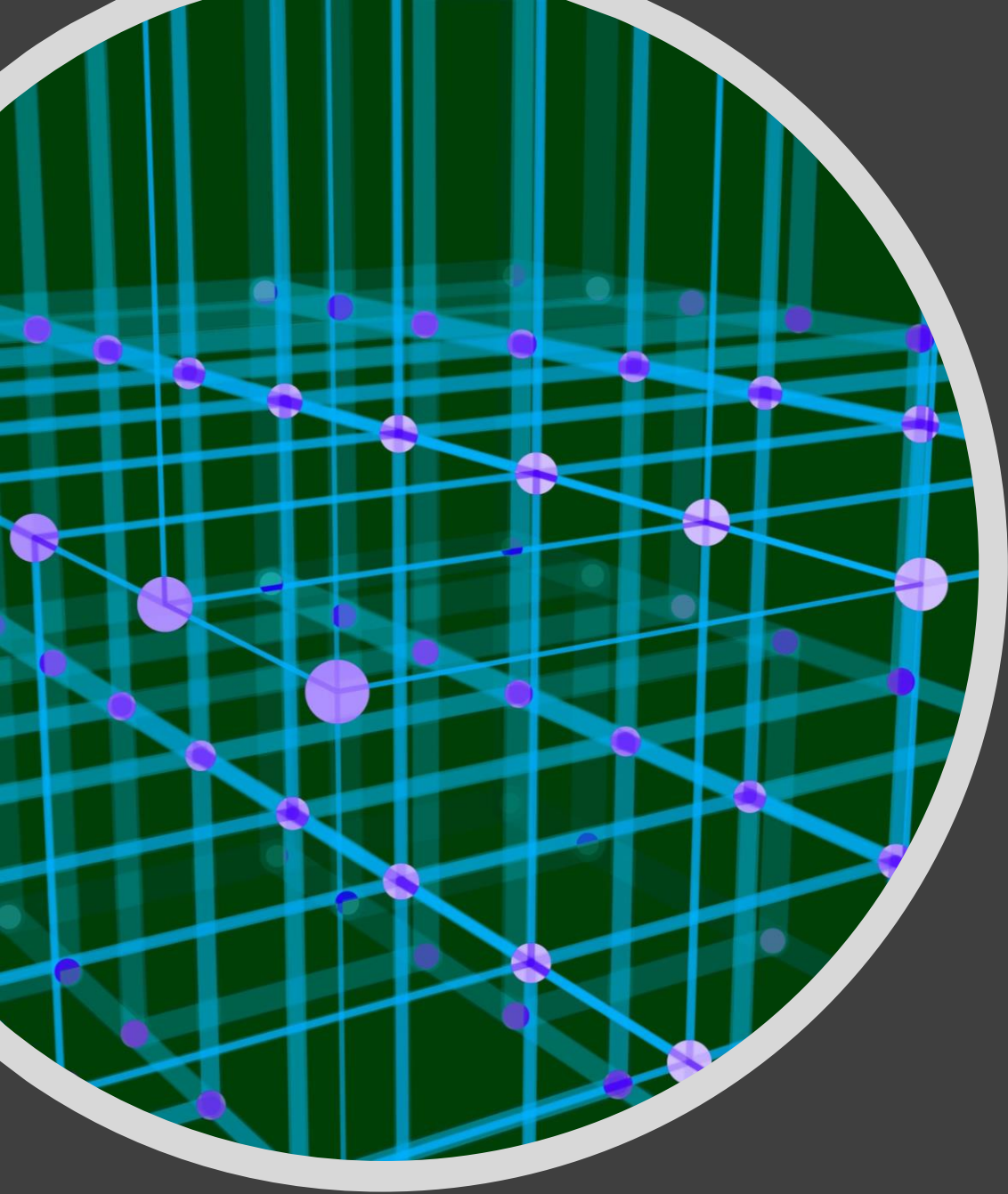
doi: 10.1056/NEJMoa2212948. epub Nov 29, 2022



Man frågar  
sig?

- 
- CDR skillnad på 0.45
  - Eller en 27% relativ minskning av nedgången enl CDR?
  - Kliniskt meningsfullt?
    - Olika uppfattningar
    - Fallrapporter önskvärt





Effekter på biologi  
och struktur

# PET Amyloid lecanemab

Vid start:

Lecanemab 78 [17-213]

Placebo 75 [17-180]

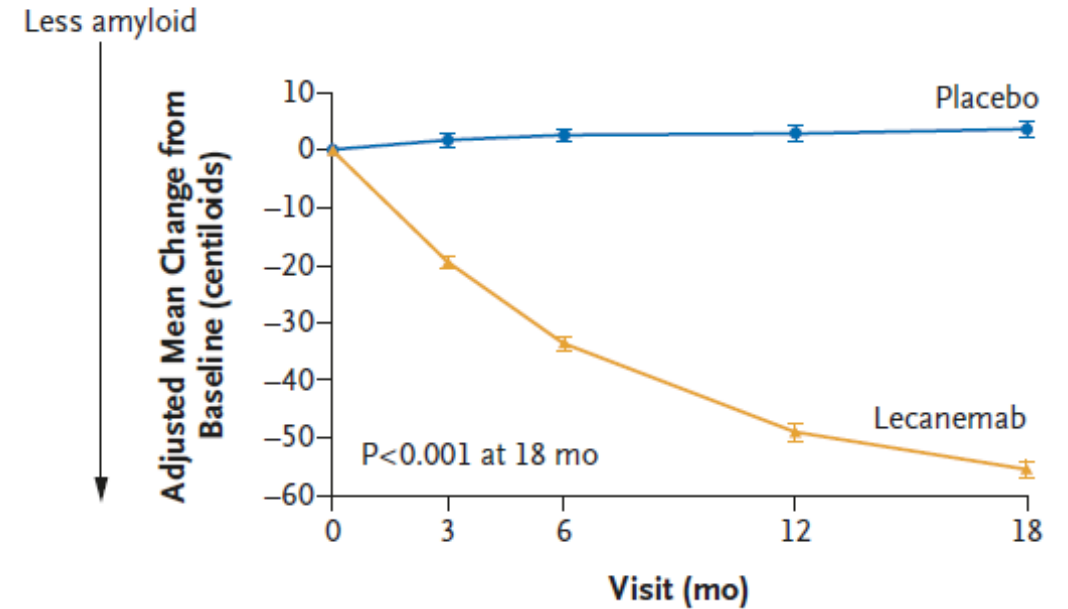
## Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

NEJM 2023 Jan 5;388(1):9-21.

doi: 10.1056/NEJMoa2212948. epub Nov 29, 2022

### B Amyloid Burden on PET

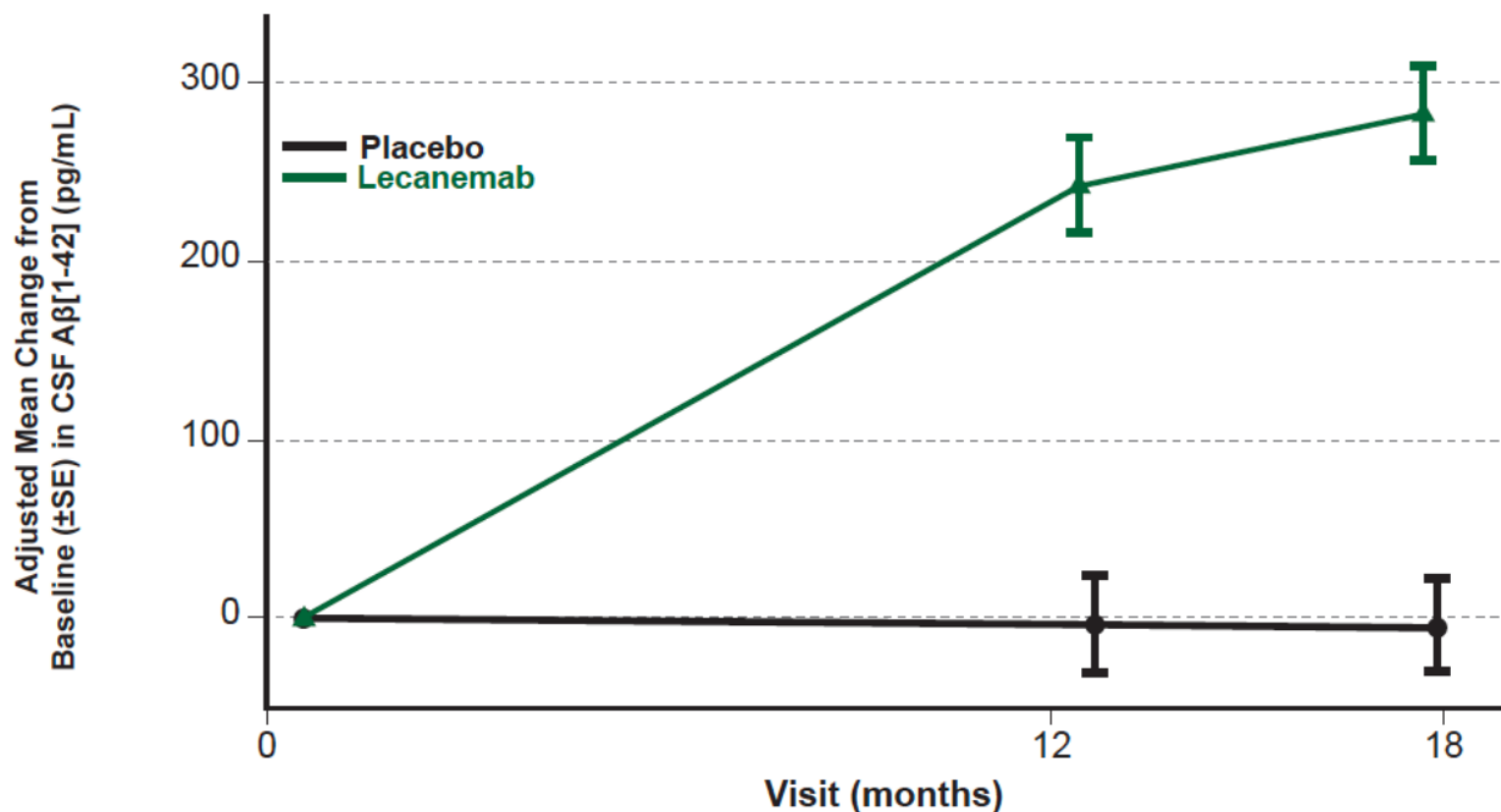


### No. of Participants

Lecanemab	354	296	275	276	210
Placebo	344	303	286	259	205

Figure S5. CSF and Plasma Biomarker Graphs

A. CSF A $\beta$ 1-42



(N) Placebo: 135  
(N) Lecanemab: 134

125  
125

A $\beta$   
Lecanemab

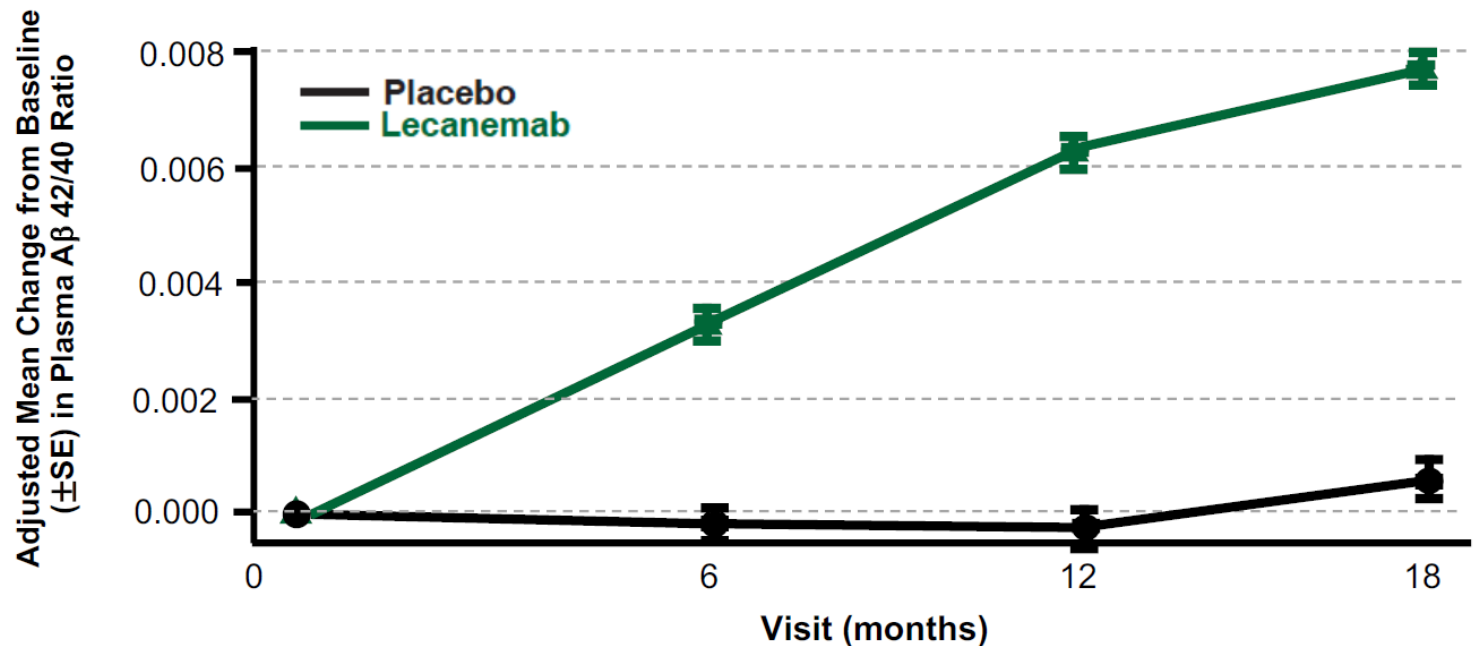
Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

NEJM 2023 Jan 5;388(1):9-21.

doi: 10.1056/NEJMoa2212948. epub Nov 29, 2022

G. Plasma A $\beta$ 42/40 Ratio



(N) Placebo	805	757	704	668
(N) Lecanemab	797	743	703	648

A $\beta$ kvot  
Lecanemab

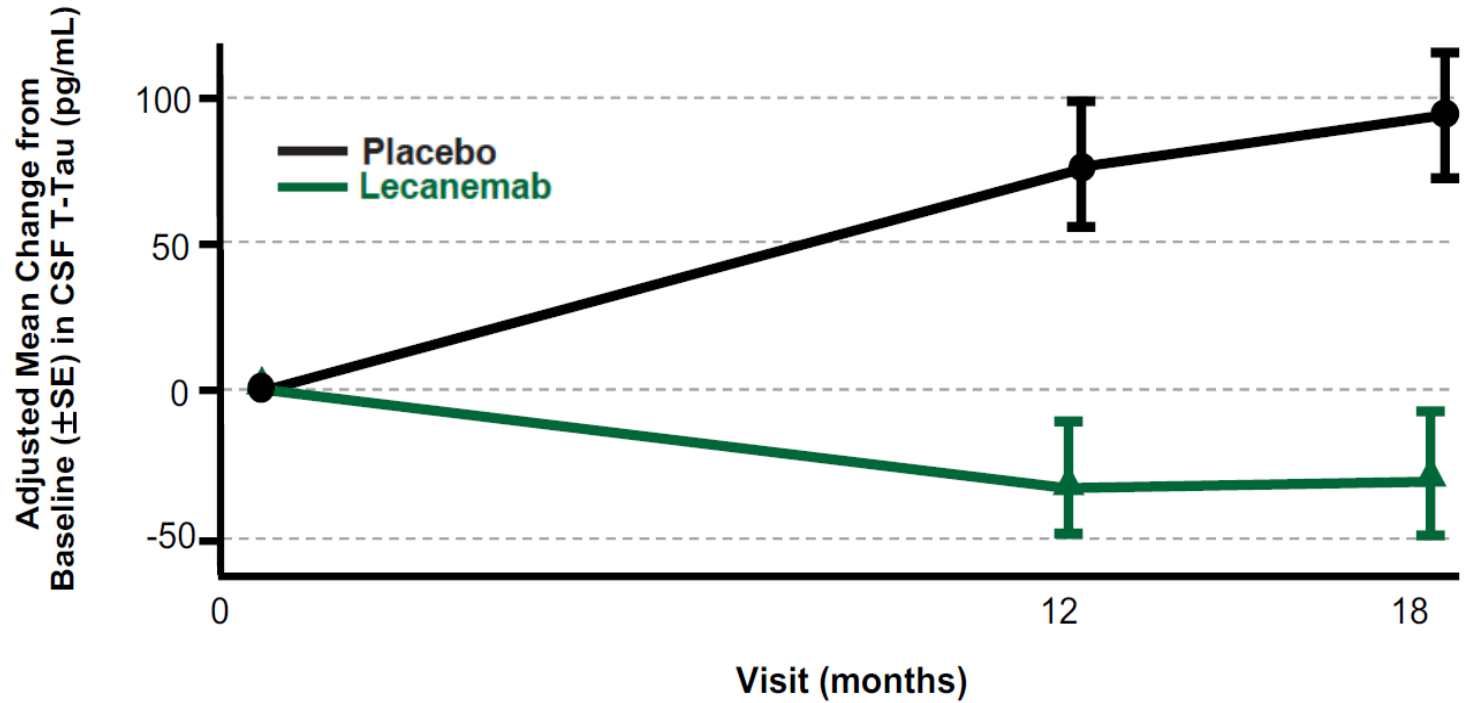
Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

NEJM 2023 Jan 5;388(1):9-21.

doi: 10.1056/NEJMoa2212048, epub Nov 20, 2022

### C. CSF T-Tau



(N) Placebo 137  
(N) Lecanemab 134

126 98  
125 101

# T-Tau

# Lecanemab

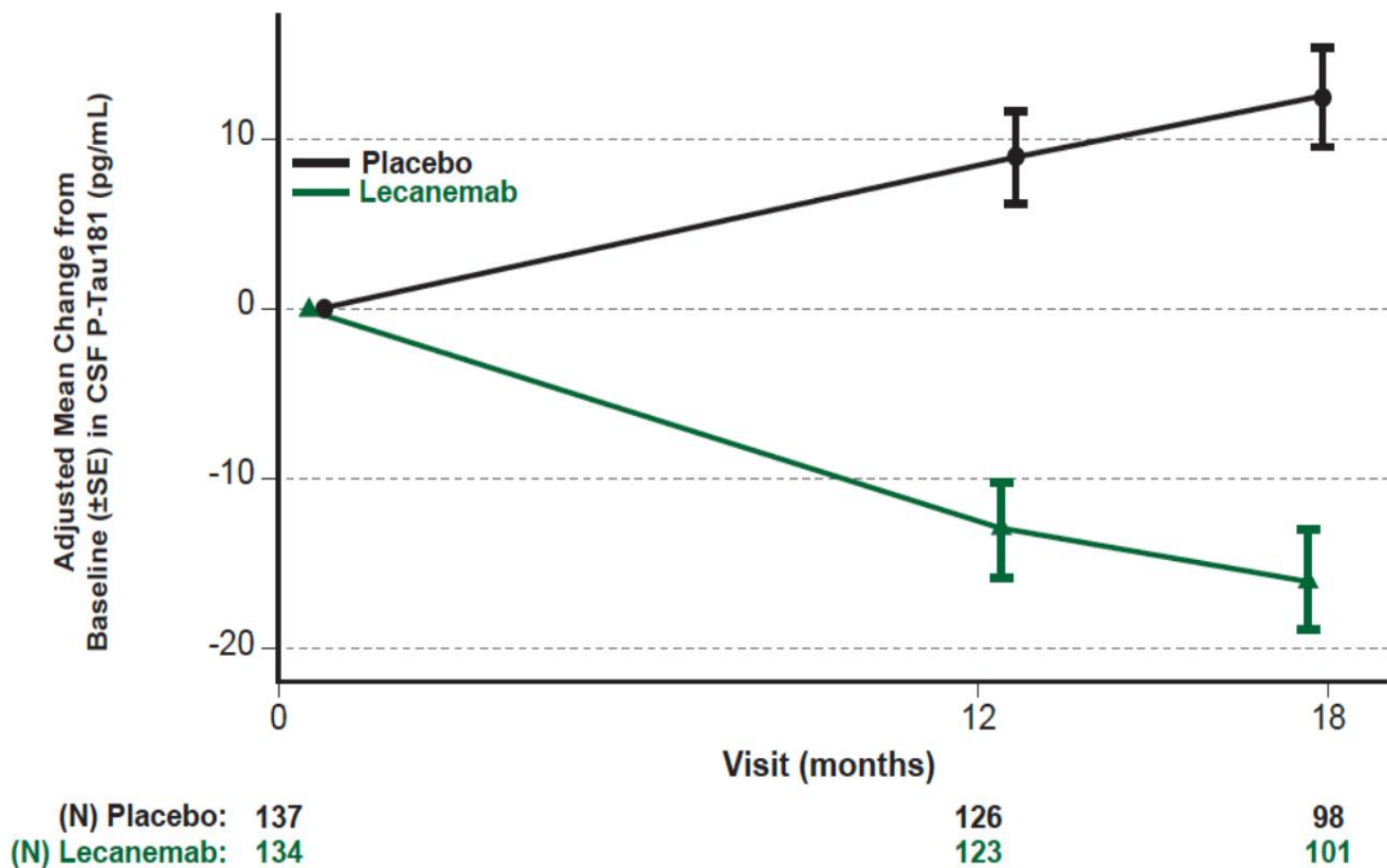
### Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Trizzary, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

NEJM 2023 Jan 5;388(1):9-21.

doi: 10.1056/NEJMoa2212948 epub Nov 29, 2022

#### D. CSF P-Tau181



# P-Tau

# Lecanemab

#### Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhabha, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

NEJM 2023 Jan 5;388(1):9-21.

doi: 10.1056/NEJMoa2212948. epub Nov 29, 2022

# Kliniskt meningsfull effekt människa?

---

Vems perspektiv?

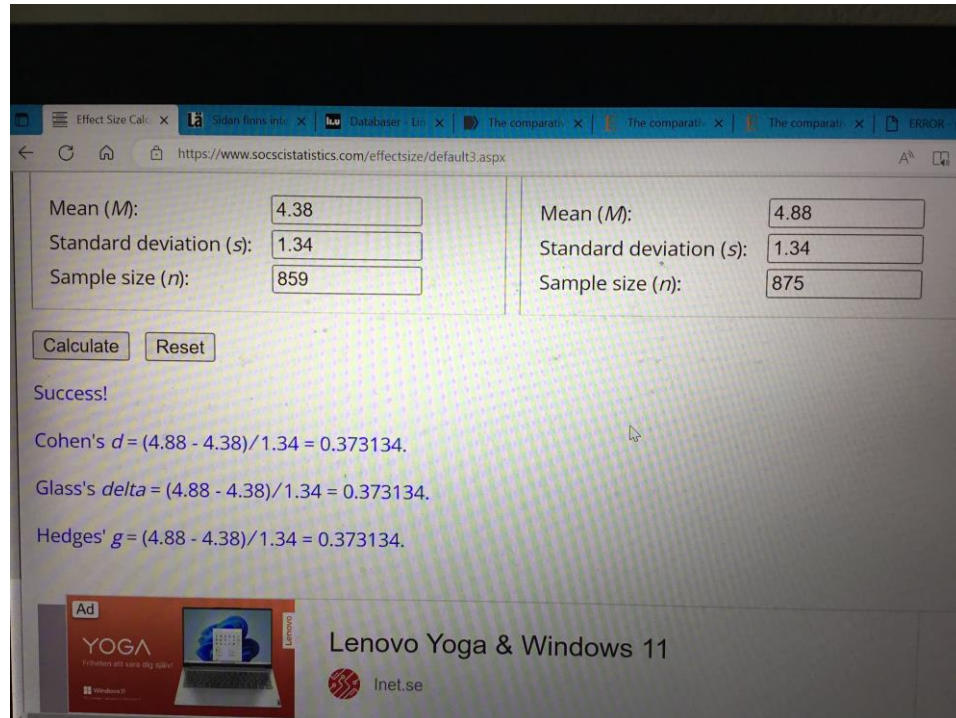
Professionellt?

Patientens?

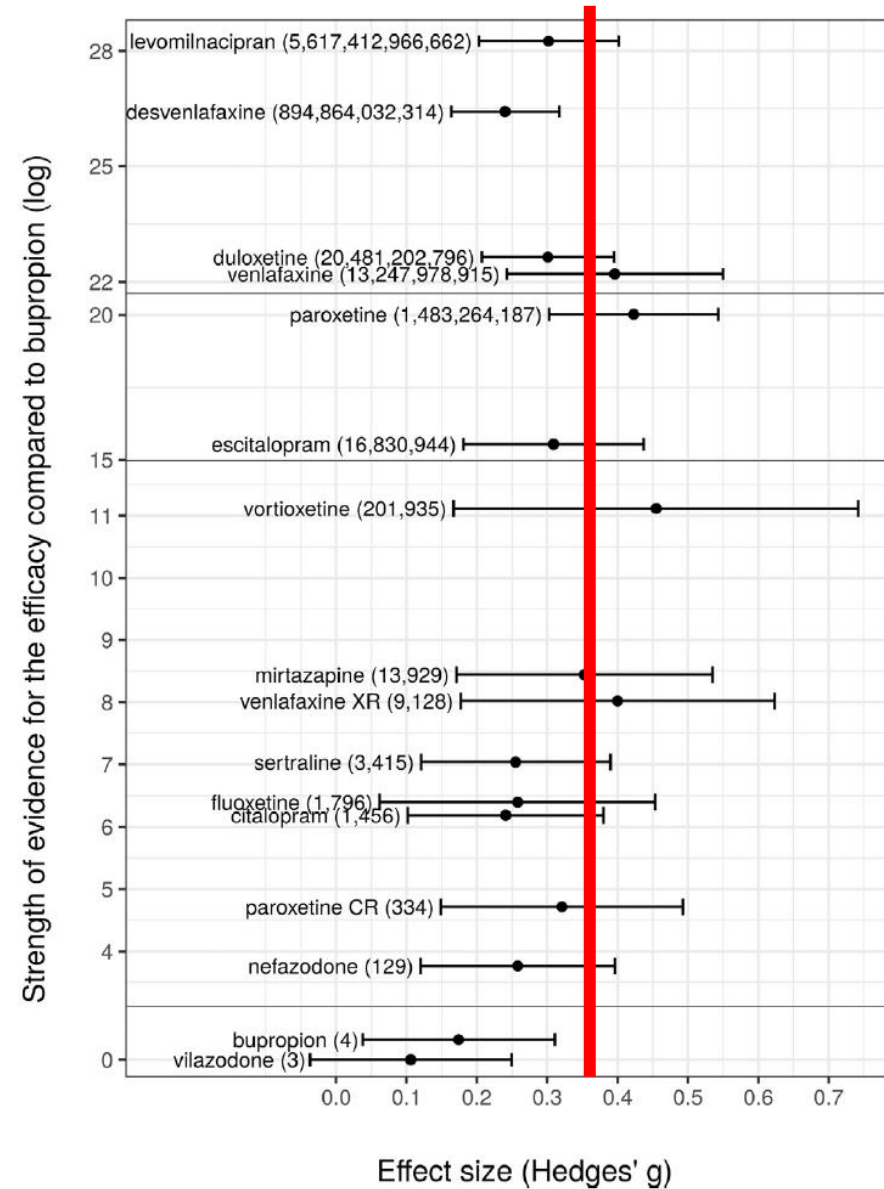
Individuell monitorering



# Effektstorlek (JM)?



- Bättre än flertalet antidepressiva i behandling mot depression?



**Fig. 1.** The relationships between Hedges'g and meta BFs. Meta-analytic Bayes factors are shown in brackets. The dots indicate effect sizes (Hedges' g). The intervals show the 95% confidence intervals of the effect sizes.



# Risker med lecanemab

---



# ”Biverkningar” (adverse events)

	<b>Lecanemab %</b>	<b>Placebo %</b>
• Relaterat till behandlingen	45	22
• Allvarlig händelse	14	11
• Händelse som leder till terapiavbrott/utsättning	7	3
• Dödsfall	0.7	0.8
• Infusionsrelaterade*	26	7
• Huvudvärk	11	8
• Fall	10	10
• Yrsel	5	5
• Diarré	5	6

## Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadha, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

NEJM 2023 Jan 5;388(1):9-21.

doi: 10.1056/NEJMoa2212948. epub Nov 29, 2022

An ECG strip showing multiple leads with a regular rhythm. The strip is partially obscured by a white curved shape on the right side. The leads show a regular sinus rhythm with a rate of approximately 70-80 bpm. There are no significant ST-T changes or arrhythmias visible.

# Infusionsrelaterade biverkningar

---

- “...fever and flu-like symptoms (chills, generalized aches, feeling shaky, and joint pain), nausea, vomiting, hypotension, hypertension, and oxygen desaturation” [FDA-text]
- Efter första infusionen vanligt med sänkning av LPK (30-40%) samt stegring av B-neutrofiler (25-30%)

# ARIA (Amyloid Related Imaging Abnormality)

## Lecanemab

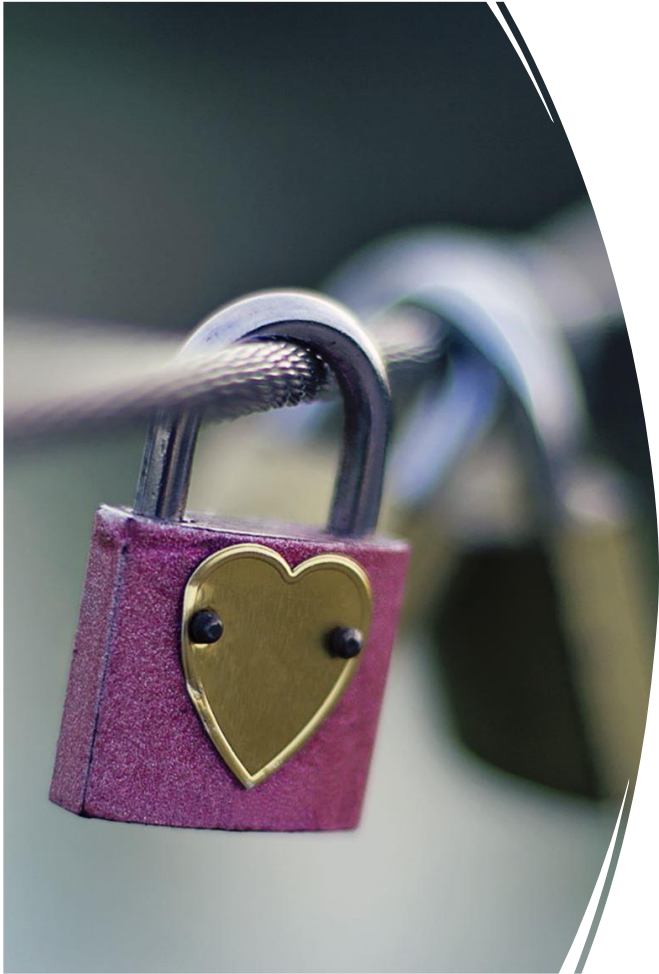
	Lecanemab %	Placebo %
ARIA-E (edema)	13	2
Symtomatisk ARIA-E	3	0
ARIA ApoE ε4 icke-bärare	1	0
ARIA ApoE ε4 heterozygot	2	0
ARIA ApoE ε4 homozygot	9	0
ARIA-H (hemorrhagi)	17	9
Symtomatisk ARIA-H	0.7	0.2
Makro-hemorrhagi	0.6	0.1

## Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

NEJM 2023 Jan 5;388(1):9-21.

doi: 10.1056/NEJMoa2212948. epub Nov 29, 2022




**Risker**

**Nytta**

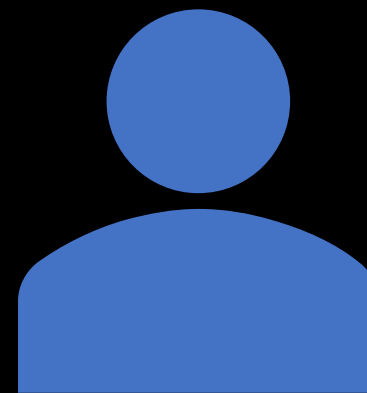
Lecanemab säkert?

# Nuläget- Framtid Lecanemab

- Lecanemab  **Leqembi**<sup>®</sup>
- Första recept i 23 januari 2023 i USA
- Godkänd FDA/USA juli 2023. Japan September 2023. Kina januari 2024.
- EMA under bedömning
- Subcutan administrering på gång
  - Ansökan lämnas in 2023
    - Autoinjector kan skötas i hemmet?
- Underhållsdos lägre än ”behandlingsdos”
  - Ansökan om godkännande planeras
- Behandling av A $\beta$ -amyloid positiva men fortfarande friska
  - Studie pågår



Hur hantera i  
praktiken?



# Viktiga frågor redan nu

- MCI-Alzheimer
  - Mild demens Alzheimer
    - Fakta-underlag i klinisk praxis
      - ADL-formulär
      - CDR-SB?
      - Utvärdering klinisk bild?
    - MMSE ?
      - Nedre gräns 22?  
Eller 20?
      - Beror på vilka poäng man tappat
- 
- Vad är amyloid-patologi?
    - Endast AB-amyloid-sänkning
    - Kvot-sänkning
    - Eller även tau-patologi?
    - Amyloid-PET vs likvor
  - Subgrupper
    - Mer nytta ?
    - Mindre nytta?



# Hur påverkas vården?

## Utredningar i PV?

- Kompletteringar för LP?

## Enheter för behandling?

- Minnesmottagningar?
  - Centraliserat per region?
- Infusionsbesök 2 timmar varannan vecka?
  - Kapacitetsberäkning
    - Personal
    - Lokal

## • MRT uppföljning

- Endast symtomatiskt?
- Eller proaktivt?

## • Läkemedelskostnader?

- Ersättning?





# Nationell Konferens om Kognitiva Sjukdomar

Torsdag 14 mars, 2024

Bonnier Konferens, Stockholm



Tack!

Dialog

jan.marcusson@gmail.com



JanMarcusson