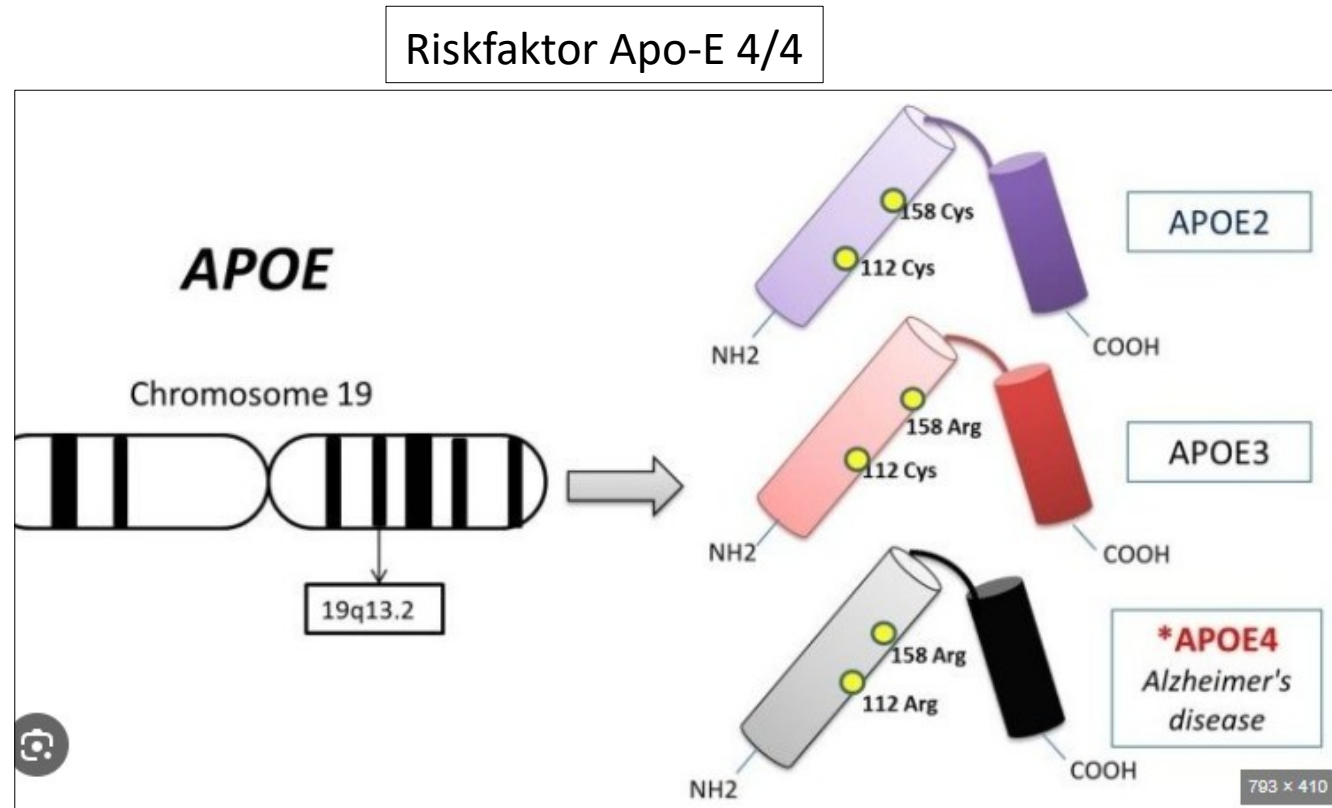


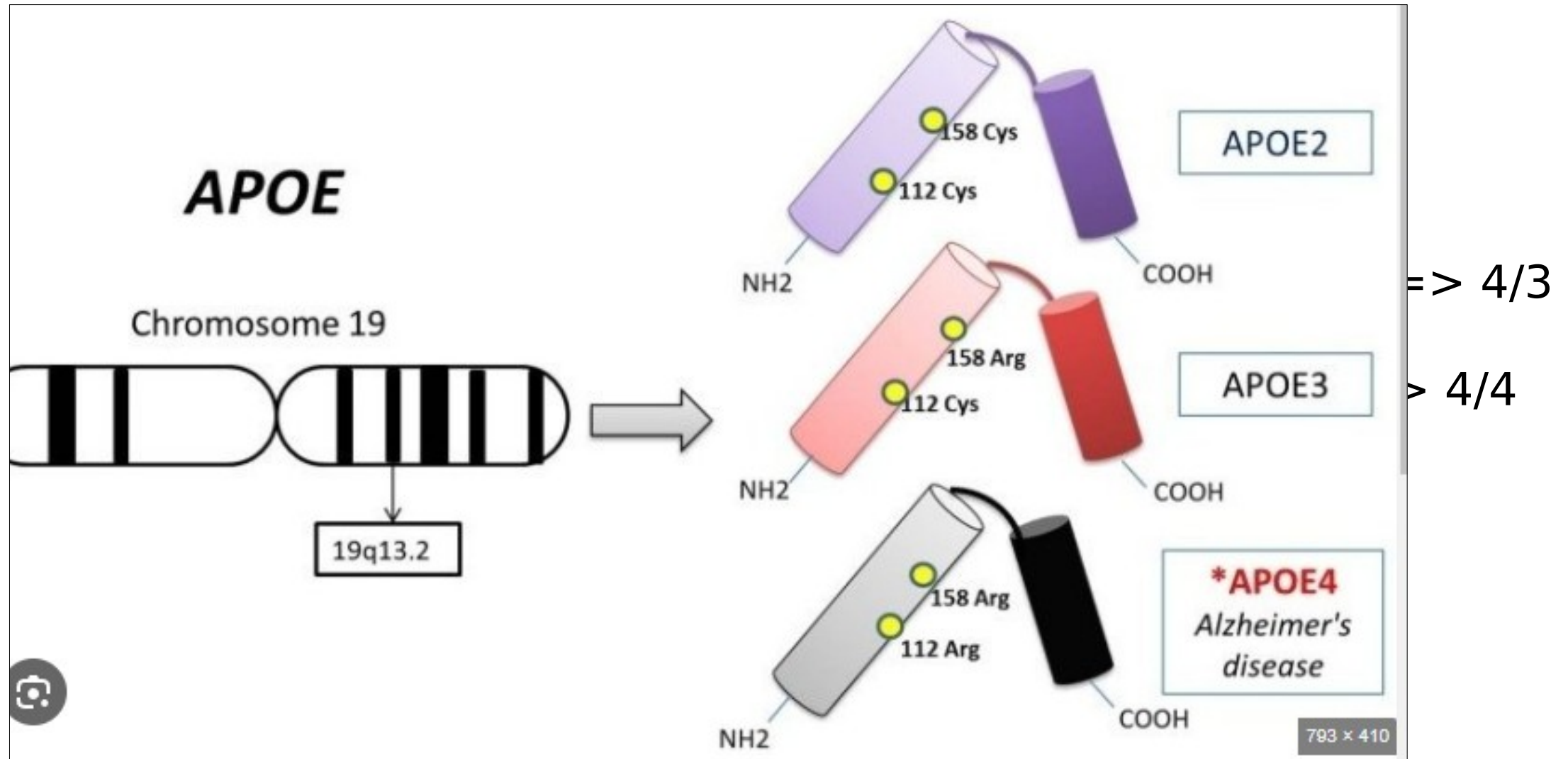
Del 2

ARIA – Amyloid-Related Imaging Abnormalities

- ARIA-E(odema)
- ARIA-H(emorrhage)
- Symtom:
 - Huvudvärk
 - Konfusion
 - Förändrad syn
 - Yrsel, illamående
 - Gångproblem
- Allvarliga biverkningar
 - Kramper
 - Status epileptikus
 - Encefalopati
 - Stupor
 - Fokala neurologiska symtom

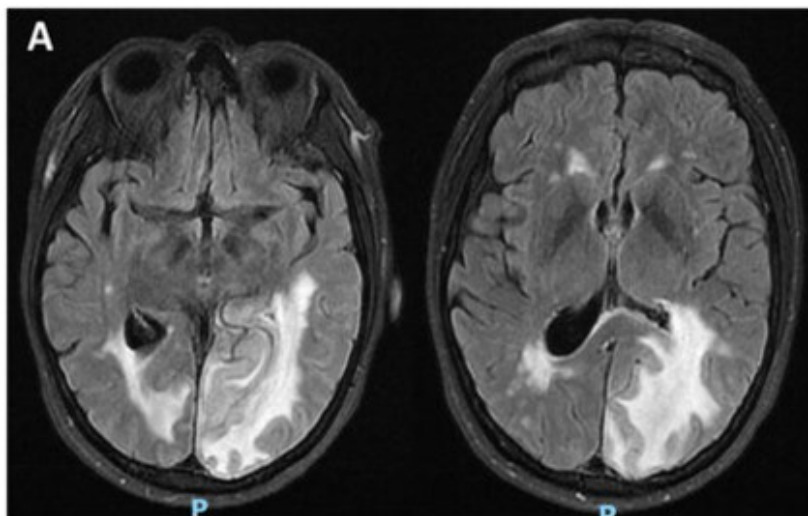


Apo-E gen => 2 / 3 / 4 => Sårbarhetsgen



ARIA E

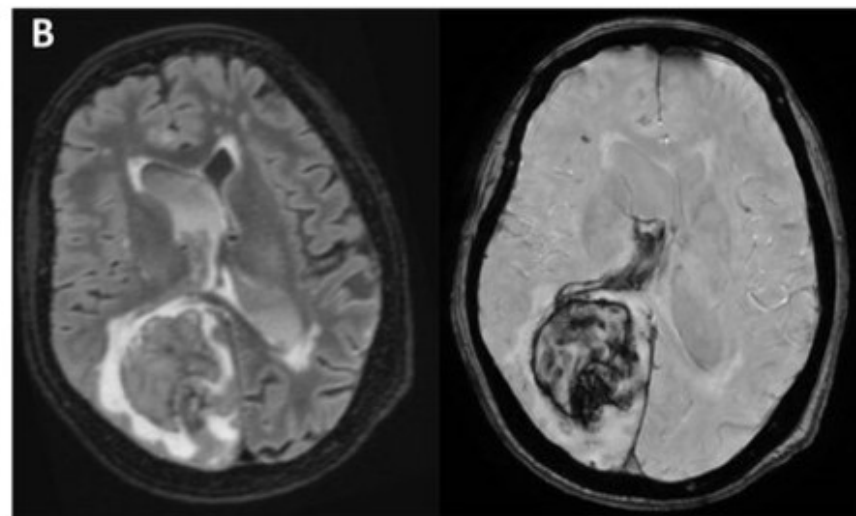
- Behandling med Lekanemab
- Efter 4 månader => ARIA E
 - Status epilepticus
 - Akut hjärtsvikt
 - Fall => instabil T12 + L5 fraktur
 - MMSE: 1 mån innan ARIA: 25/30
 - 11 mån efter ARIA: 16/30



- Kvinna, 69 år
- AD
 - APOE 4/4

ARIA H

- Behandling med Lekanemab
- Efter 2 månader => ARIA H
 - Akut huvudvärk
 - MMSE: 3 mån innan ARIA: 25/30
 - 11 mån efter ARIA: 16/30



- Kvinna, 70 år
- AD
 - APOE 4/4

-Illustration of serious symptomatic ARIA under lecanemab (Clarity AD ongoing phase 3 trial). A. FLAIR brain MRI of a 69-year-old woman, biologically-proven amnesic AD, APOE e4 carrier, massive ARIA-E responsible for a partial status epilepticus occurring after four months of treatment. The status epilepticus was then complicated by a post-ictal TakoTsubo responsible for acute heart failure, confusion responsible for a fall, an unstable T12 vertebral fracture, and an L5 vertebral fracture. MMSE one month before ARIA: 25/30, MMSE eleven months after ARIA: 16/30. B. FLAIR and SWI brain MRIs of a 70-year-old woman, biologically-proven amnesic AD, APOE e4 carrier, massive ARIA-H (7 cm hematoma) revealed by an acute headache occurring after two months of treatment and at one month of suspension of infusions for ARIA-E discovered incidentally on follow-up MRI. The patient was on an effective dose of apixaban. MMSE three months before the first infusion: 25/30, MMSE seven months after ARIA: 13/30, sequela hemianopia (Dr. Nicolas Villain, personal communication).

Patienternas röst



Patienternas röst om ny alzheimerbehandling

En temperaturmätning från Alzheimerfonden, Alzheimerguiden, Demensförbundet och Hjärnfonden visar att 85 procent av respondenterna tycker att EMA bör godkänna den nya behandlingen mot Alzheimers sjukdom.

81% skulle välja att genomgå behandlingen om den rekommenderades av läkaren

Större möjlighet att själv göra informerade beslut

Villiga att ta risker för att få mer tid med högre livskvalitet

Frustration över restriktivt beslut

Viktigt med fortsatt forskning och fler möjligheter att delta i studier

När respondenterna ombeds överväga behandlingens risk-nyttaprofil svarar fler än åtta av tio (85 procent) att de tycker att behandlingen bör godkännas. Nästan lika många (81 procent) skulle själv välja att genomgå behandlingen om den rekommenderades av läkaren.

Huvudteman från frisvar

- ▶ **Större självbestämmande**
Patienter och anhöriga önskar större möjlighet att göra informerade beslut om man ska genomgå en behandling för Alzheimers sjukdom. Många vill själva välja om de ska genomgå en behandling med eventuell risk för biverkningar.
- ▶ **Mer tid med högre livskvalitet är värt risken**
Många är villiga att ta risker för att bromsa sjukdomsförloppet och få mer tid med högre livskvalitet. Detta även om riskerna är kända och biverkningarna potentiellt allvarliga.
- ▶ **Frustration över ojämlikhet**
Det finns en frustration bland respondenterna över EMA:s restriktiva bedömning i detta fall, jämfört med andra marknader och terapiområden. Många anser att systemet borde vara mer flexibelt – särskilt för dödliga sjukdomar som alzheimer.
- ▶ **Stöd till forskning och utveckling**
Patienter och anhöriga betonar vikten av fortsatt forskning och implementering av nya behandlingar som också utgör grunden för framtida forskning. Man efterfrågar fler möjligheter att delta i kliniska studier för att främja framtida läkemedelsutveckling.

Patientens syn på behandling med Lecanemab

"Jag förstod att jag kanske hade sju friska år framför mig innan min kognition skulle brytas ner."



Susanne Åsander med sin man

Lars

Hon berättade för sin man Lars om vad som hände på Huddinge sjukhus. Bägge var chockade, kunde inte säga så mycket. Nästa morgon vaknade Lars och konstaterade:

"Sa du sju friska år? Det är 2555 dagar. Det ska bli våra absolut bästa dagar i livet!"

"Har en dödsdom"

Susanne Åsander ingår i en läkemedelsstudie sen 2,5 år tillbaka och har tack vare den fått tillgång till medicinen. Men långt ifrån alla har samma möjlighet.

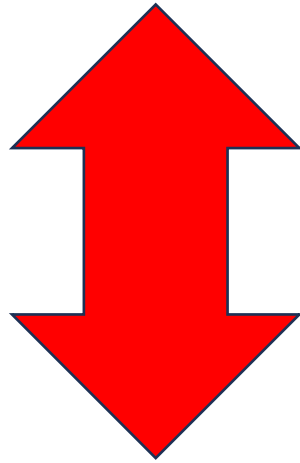
– Jag är helt övertygad om att jag inte varit så här bra om jag inte fått medicinen, och jag tror faktiskt också att den kommer ge mig några år till. Och några år är mycket när man vet att man har en dödsdom, säger Susanne.

Hon känner med alla de som hade stora förhoppningar på att få inleda behandling med medicinen.

– Jag har så många vänner som har väntat på att det här ska komma, man slår ju ut hoppet fullständigt för dem.

Överklagan- Nya resultat

Risk för ARIA



Effekt av behandling

ARIA- ny analys i en subgrupp utan Apo-E4/4

- ARIA-E

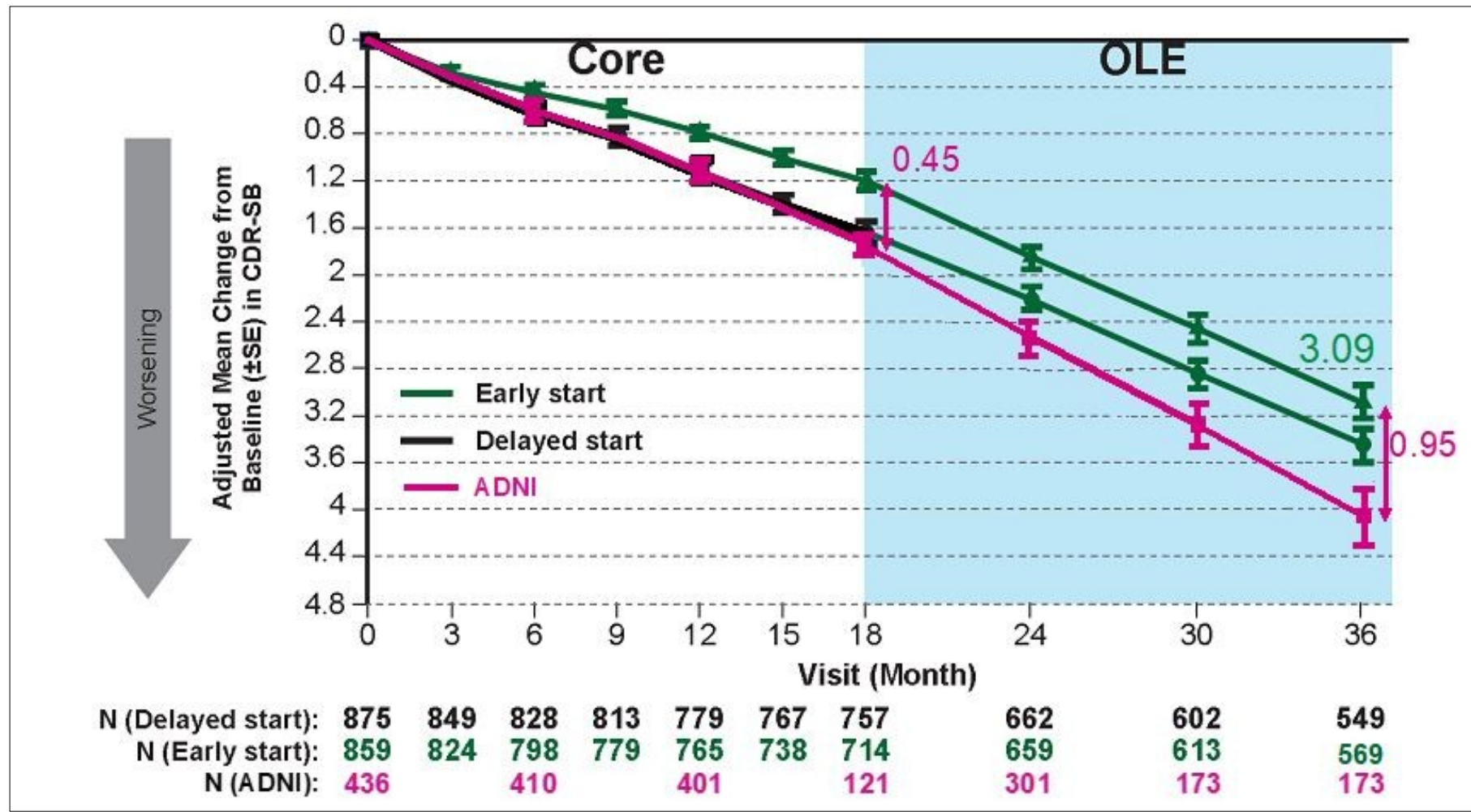
8,9%	i gruppen utan Apo-E 4/4
12,9%	i hela gruppen
1,3%	i placebogruppen

- ARIA-H

12,9%	i gruppen utan Apo-E 4/4
16,9%	i hela gruppen
6,8%	i placebogruppen

Resultat Lecanemab: **effekt** efter 36 månader

AAIC 23-7-2024



Nytt beslut av EMA => 2024-11-14

- Godkänt som behandling för personer med
 - MCI => lindrig kognitiv funktionsnedsättning (minne + andra kognitiva symtom)
 - Mild grad av Alzheimers sjukdom
 - Apo-E 4 gen: bara 1 Apo-E4 gen eller ingen
 - **Ej för personer med Apo-E 4/4**
 - Kontraindikation: Antikoagulantia behandling
 - Vaskulär påverkan i hjärnan

Läkemedel

Experter tonar ner möjligt genomslag för lekanemab

Publicerad: 25 november 2024, 06:01



Hur blir det nu?

- EMA => ja => november 2024
 - Bioarctic/Esai: kontrollerad program
 - MRT hjärna: före behandling: 0 – 5 – 7 – 14
 - Checklista och träningsprogram för vårdpersonal
 - Patienten får ett kort (typ Waran)
- EU kommission => godkännande (i början av 2025)
- Sverige: planering, pris, upplägg
 - Läkemedelsverket => godkännandet (effekt + säkerhet)
 - NT rådet (rådet för nya terapier) => **nyttan** ⇔ **kostnader** / alternativa behandlingar

Hur blir det nu?

- EMA => ja => november 2024
 - Bioarctic/Esai: kontrollerad program
 - MRT hjärna: före behandling: 0 – 5 – 7 – 14
 - Checklista och träningsprogram för vårdpersonal
 - Patienten får ett kort (typ Waran)
- EU kommission => godkännande (i början av 2025)
- Sverige: planering, pris, upplägg
 - Läkemedelsverket => godkännandet (effekt + säkerhet)
 - NT rådet (rådet för nya terapier) => **nyttan** ⇔ **kostnader** / alternativa behandlingar

EU-Kommissionen – tillbaka till EMA för komplettering kring säkerhet

Läkartidningen

START AKTUELLT KLINIK OCH VETENSKAP OPINION

AKTUELLT – START NYHETER PATIENTSÄKERHET KULTUR KRÖNIKA RECENSION MEDDELANDE MÄNNISKOR & MÖTEN

KALENDARIUM PODD

SENASTE Nationell hälsoatlas kommer, men någon måste ansvara för driften

KONTAKT SKRIV PRE

NYHETER

EU-kommissionen vill ha nytt utlåtande om lecanemab

I en ovanlig manöver, har EU-kommissionen vänt sig till den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för att få ett nytt utlåtande om alzheimerläkemedlet lecanemabs säkerhet.

Jesper Cederberg
jesper.cederberg@lakartidningen.se

Det är EMA:s expertkommitté CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) som skriver **pressmeddelande** att EU-kommissionen har bett kommittén att överväga ny information om lecanemabs säkerhet, som kommit efter **CHMP:s utlåtande i november**. Kommittén kommer meddela ett svar efter februari.

Dagens Medicin

Läkemedel

EU-kommissionen vill ha mer data om lecanemabs säkerhet

Publicerad: 31 januari 2025, 13:27

EU-kommissionen har frågor om lecanemab

En ovanlig åtgärd från EU-kommissionen kan fördröja godkännandet av det nya Alzheimerläkemedlet.

3 feb 2025, kl 13:13

TAGS Bioarctic Chmp Eisai Ema EU-kommissionen lecanemab

EU-kommissionen begär svar på nya frågor om lecanemab från läkemedelsmyndigheten Emas expertkommitté CHMP. Det är ett ovanligt initiativ eftersom kommissionen normalt följer CHMP:s rekommendationer utan ytterligare diskussion.

I november rekommenderade CHMP, som **Läkemedelsvärlden rapporterade**, att EU ska godkänna det ursprungligen svensktutvecklade Alzheimerläkemedlet. Rekommendationen innebar en omsvängning eftersom kommittén tidigare hade sagt nej till godkännande.

Ändrade risk-nyttabalansen

CHMP gjorde den godkända målgruppen för behandlingen smalare och ansåg att risk-nyttabalansen då förändrades så mycket att läkemedlet gick att rekommendera.



2025-01-31

Mentimeterfråga

- Tycker du att Lecanemab bör godkännas?

• Ja

Nej

Vet ej

Mentimeterfråga

- Om du själv stod inför valet att få behandling med Lecanemab skulle du

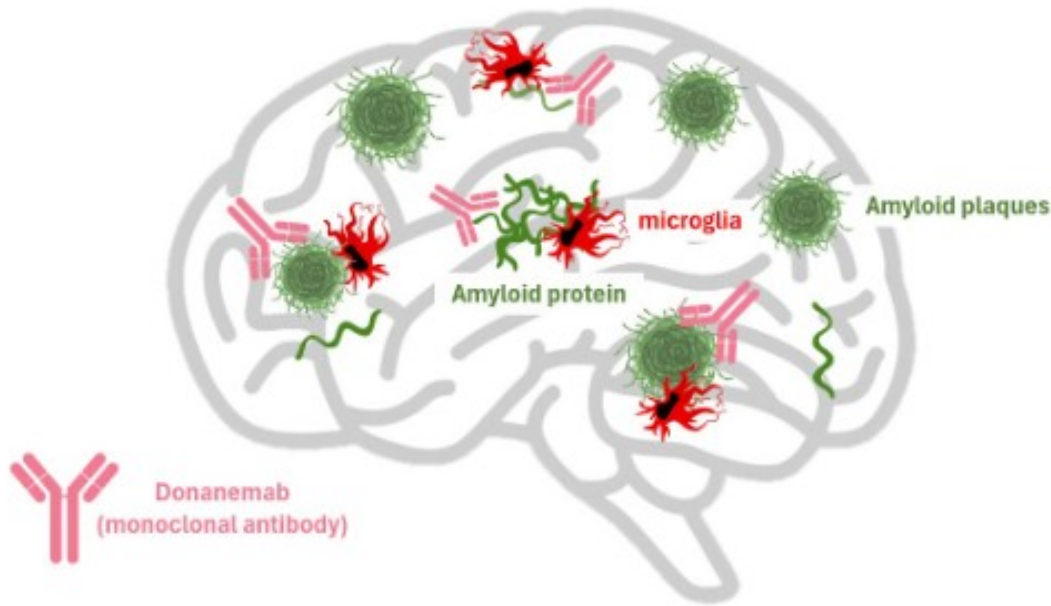
tacka ja

eller

tacka nej

Donanemab

Donanemab induces microglial-mediated clearance of amyloid plaques



Donanemab For Alzheimer's: Mechanism of Action & Key Clinical Study Results Explained | Pharmacology



Ytterligare Preparat

- Fas 3 studier:
 - Ganumex => iv Immunglobulin
 - Remternetug => MAB
- Gamma secretas modulation
- Fas 1 /2:
 - Trontinemab (GANT brain shuttle)

Juni 2024

Discovery of Clinical Candidate PF-06648671: A Potent γ -Secretase Modulator for the Treatment of Alzheimer's Disease

Martin Pettersson ¹, Douglas S Johnson ¹, John M Humphrey ², Christopher W Am Ende ², Todd W Butler ², Peter H Dorff ², Ivan V Efremov ², Edelweiss Evrard ¹, Michael E Green ¹, Christopher J Helal ², Gregory W Kauffman ¹, Patrick B Mullins ², Thayalan Navaratnam ², Christopher J O'Donnell ², Theresa J O'Sullivan ², Nandini C Patel ¹, Antonia F Stepan ¹, Cory M Stiff ², Chakrapani Subramanyam ², Patrick Trapa ¹, Tuan P Tran ², Beth Cooper Vetelino ², Eddie Yang ², Longfei Xie ², Leslie R Pustilnik ², Stefanus J Steyn ¹, Kathleen M Wood ², Kelly R Bales ¹, Eva Hajos-Korcsok ¹, Patrick R Verhoest ¹

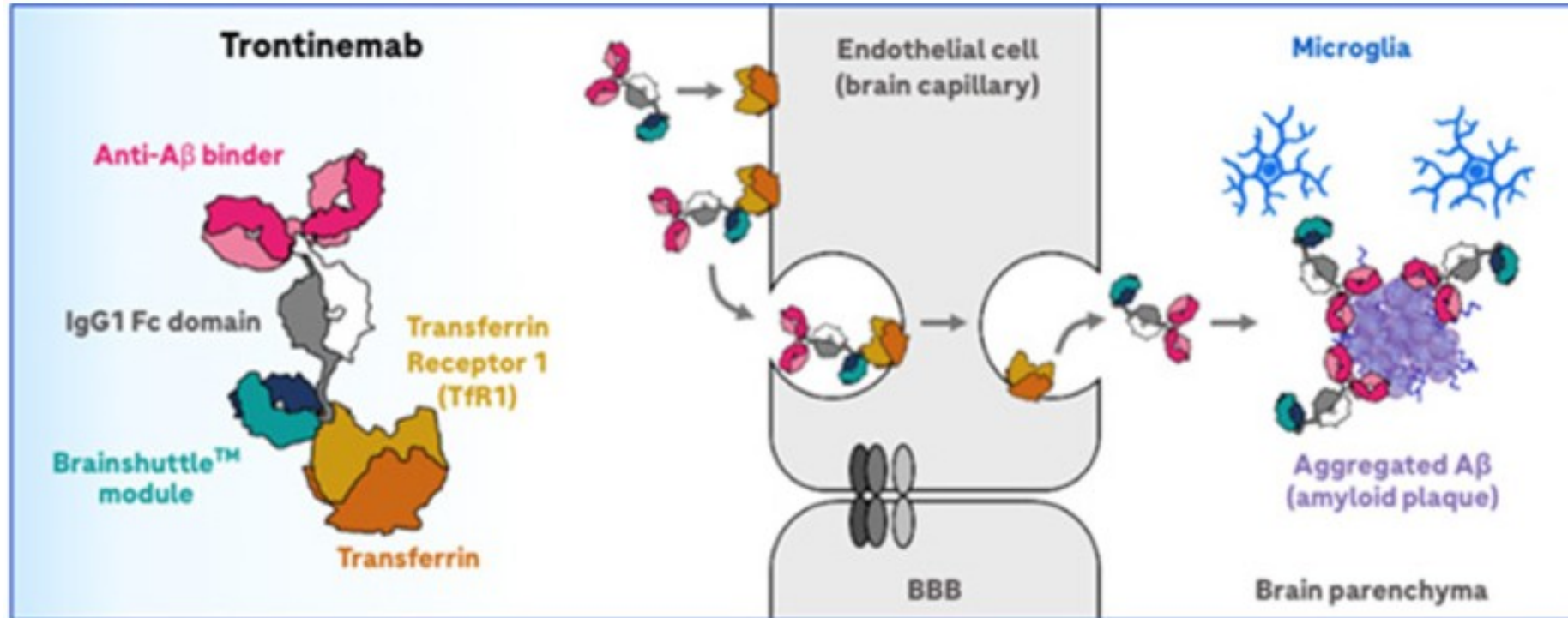
Affiliations + expand

PMID: 38848667 DOI: [10.1021/acs.jmedchem.4c00580](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00580)

Abstract

Herein, we describe the design and synthesis of γ -secretase modulator (GSM) clinical candidate PF-06648671 (**22**) for the treatment of Alzheimer's disease. A key component of the design involved a 2,5-*cis*-tetrahydrofuran (THF) linker to impart conformational rigidity and lock the compound into a putative bioactive conformation. This effort was guided using a pharmacophore model since crystallographic information was not available for the membrane-bound γ -secretase protein complex at the time of this work. PF-06648671 achieved excellent alignment of whole cell in vitro potency ($A\beta_{42}$ IC₅₀ = 9.8 nM) and absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) parameters. This resulted in favorable in vivo pharmacokinetic (PK) profile in preclinical species, and PF-06648671 achieved a human PK profile suitable for once-a-day dosing. Furthermore, PF-06648671 was found to have favorable brain availability in rodent, which translated into excellent central exposure in human and robust reduction of amyloid β (A β) 42 in cerebrospinal fluid (CSF).

Trontinemab => Shuttle



Tront Transfer. Trontinemab features an anti-A β antibody with an anti-TfR “Brain Shuttle” attached (left). Binding to TfR on brain endothelial cells ushers it into the brain via transcytosis (middle). It then engages plaques in the parenchyma, where it exerts full effector function (right). [Courtesy of Luka Kulic, Roche.]

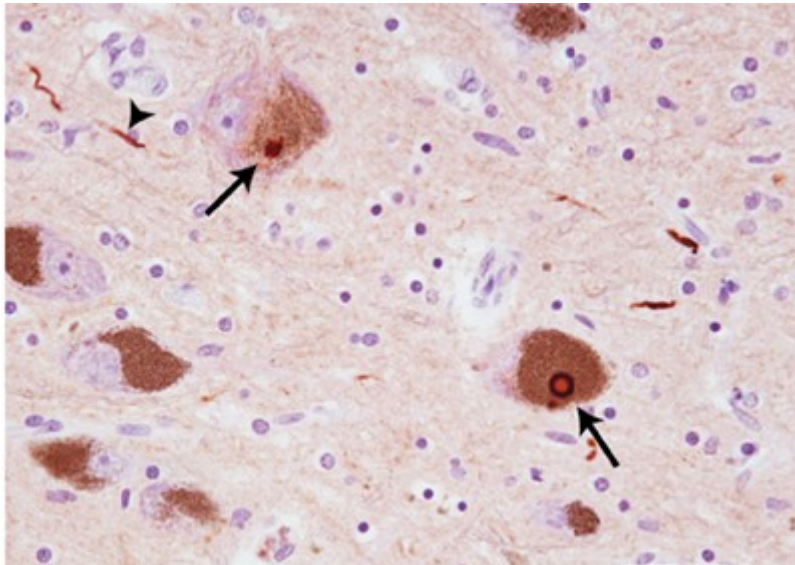
Framtiden

- Kombination av
 - Livstilsfaktorer
 - Nyare Kolinesterashämmare / Memantin
 - Gamma sekretas modulering
 - Symtommodifierande behandling med Amyloid antikroppar
 - Subkutan applikation?
 - Peroral behandling???

Nytt inom alfa - Synukleinopatier

Nyheter inom alfa- Synukleinopatier

- Parkinsons sjukdom (PD)
- Parkinsons sjukdom med demensutveckling (PDD)
- Lewy body demenssjukdom (LBD)



Alfa-Synuklein

Lewy Body Sjukdom 4 huvudkriterier



Rörelserubbning



Synhallucinationer



Fluktuation i medvetandet



REM sömn störningar

Exidavnemab=> Parkinsons sjukdom => alfa Synuclein

BioArctic doses first subject in Parkinson's disease therapy trial

The placebo-controlled trial is aiming to recruit a minimum of 24 subjects.

December 6, 2024



BioArctic has dosed the first subject with the monoclonal antibody, exidavnemab, in the randomised Phase IIa EXIdavnemab Synucleinopathy Trial (EXIST) to treat Parkinson's disease.

Conducted in Europe, the placebo-controlled, double-blind trial aims to recruit a minimum of 24 subjects, divided into two arms of 12. It is designed to assess the tolerability and safety of the antibody.

Each cohort will test different dosage levels of exidavnemab against a placebo, while also evaluating a range of biomarkers in plasma, cerebrospinal fluid via digital measurements.

BioArctic CEO Gunilla Osswald said: "We are very excited that the first patient with Parkinson's disease has now been dosed in the EXIST Phase IIa study with exidavnemab.

"It marks an important next step on BioArctic's pioneering journey to broaden our research portfolio and help more patients and families with different neurological disorders to a better life."

The two recent Phase I trials of the therapy conducted along with [AbbVie](#) indicated that exidavnemab has a tolerability profile and a half-life of nearly 30 days.

Framtida behandling även för patienter med Lewy body sjukdomen?

- Idag:

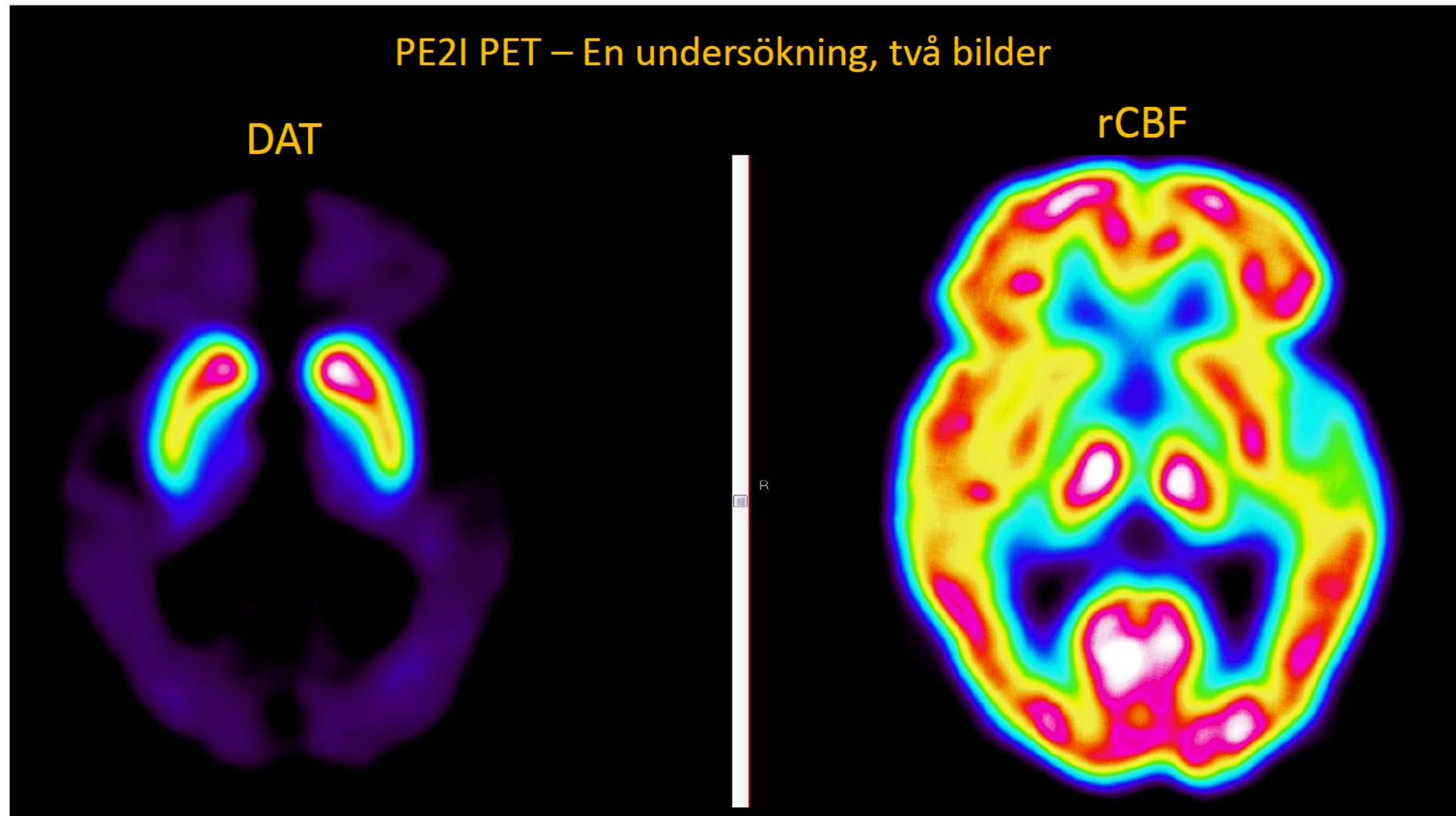
- Symptomatisk behandling

- Kolinesterashämmare +/- Memantin
 - L-Dopa
 - Vid depression => noradrenerga spår => Mirtazapin, Venlafaxin
 -

⇒ Tillräcklig med klinisk diagnos enligt konsensus kriterier från 2017

⇒ **PE2I-Pet/DAT scan**, Myokardscintigrafi, sömnregistreing

DAT-scan $\leftrightarrow$ PE2I-Pet



Framtida behandling även för patienter med Lewy body sjukdomen?

- Idag:

- Symptomatisk behandling

- Kolinesterashämmare +/- Memantin
 - L-Dopa
 - Vid depression => noradrenerga spår => Mirtazapin, Venlafaxin
 -

⇒ Tillräcklig med klinisk diagnos enligt konsensus kriterier från 2017

⇒ **PE2I-Pet/DAT scan**, Myokardscintigrafi, sömnregistreing

- Framtiden:

- Behandling riktad mot alfa-synuklein => patologi måste säkerställas!!

Biomarkörer för Alfa-Synuklein => Forskning

Forskning:

- LP: CSF rT-quick
- Hudbiopsi
- Synuklein-Pet?

Neurologi

Ryggvätskeprov varslar om kommande lewykroppssjukdom

Publicerad: 25 juli 2023, 15:30



Hjärnan är utsatt för fara hos personer som har alfa-synuklein i ryggvätskan, enligt en studie av Oskar Hansson och kolleger.

Lewyguiden.se

Lewyguiden.se



- Lewyguiden - en digital plattform som ska erbjuda både patienter och anhöriga relevant kunskap och personliga erfarenheter från andra efter en diagnos.
- Inget forskningsprojekt, ingen organisation
- Det är en unik satsning som möjliggörs genom samarbete mellan patienter, anhöriga, vård- och omsorgspersonal samt forskare – med målet att ge tillgång till kunskap, hopp och erfarenheter som kan förbättra vardagen för alla som lever med sjukdomen.

Nytt inom Frontotemporal Demenssjukdom

Frontotemporal Demenssjukdom

3 huvudformer

1. FTD med dominerande drag av beteendestörning
 - FTD-bv
 - mest störning av personlighet, känslor och sociala förmågan
2. FTD med dominerande drag av språkstörning
 - Primär progressiv afasi
 - Semantisk demens
 - Progressiv icke flytande afasi
3. FTD med dominerande drag av motorikstörning
 - Motoneuronsjukdomar (ALS)
 - Atypisk Parkinsonism (PSP; CBD)



Frontotemporal Demenssjukdom (FTD)

[Hem](#)[Om SweFTDI](#)[Om FTD](#)[Forskning](#)[Kalender](#)[Kontakt](#)

- Swedish FTD Initiative



Om frontotemporal demenssjukdom

[Läs mer](#)

Kalender

[Läs mer](#)

Lag & Rätt

[Läs mer](#)

Swedish FTD Initiative

[Läs mer](#)

Kliniska riktlinjer för FTD-utredning

[Läs mer](#)

Bidra till forskningen

[Läs mer](#)

Nytt inom kognitiva sjukdomar med tidig debut

- Alzheimers sjukdom**
- Frontotemporal demenssjukdom**
- Vaskulär demenssjukdom**
- Lewy body demenssjukdom/PDD**

Symtommodifierande behandling?
Ärftlighet?
Rätt till insatser via LSS?
Unga anhöriga!



Suicidrisk vid demenssjukdom, JAMA Neurology 2022



JAMA Neurology | Original Investigation

Risk of Suicide After Dementia Diagnosis

Danah Alothman, BMBCh, MPH; Timothy Card, FRCP, PhD; Sarah Lewis, PhD; Edward Tyrrell, BM, BS, MRCP, MSc; Andrew W. Fogarty, MRCP, DM; Charles R. Marshall, MRCP, PhD

IMPORTANCE Patients with dementia may be at an increased suicide risk. Identifying groups at greatest risk of suicide would support targeted risk reduction efforts by clinical dementia services.

OBJECTIVES To examine the association between a dementia diagnosis and suicide risk in the general population and to identify high-risk subgroups.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This was a population-based case-control study in England conducted from January 1, 2001, through December 31, 2019. Data were obtained from multiple linked electronic records from primary care, secondary care, and the Office for National Statistics. Included participants were all patients 15 years or older and registered in the Office for National Statistics in England with a death coded as suicide or open verdict from 2001 to 2019. Up to 40 live control participants per suicide case were randomly matched on primary care practice and suicide date.

EXPOSURES Patients with codes referring to a dementia diagnosis were identified in primary care and secondary care databases.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Odds ratios (ORs) were estimated using conditional logistic regression and adjusted for sex and age at suicide/index date.

RESULTS From the total sample of 594 674 patients, 580 159 (97.6%) were controls (median [IQR] age at death, 81.6 [72.0-88.4] years; 289 769 male patients [50.0%]), and 14 515 (2.4%) died by suicide (median [IQR] age at death, 47.4 [36.0-59.7] years; 10 850 male patients [74.8%]). Among those who died by suicide, 95 patients (1.9%) had a recorded dementia diagnosis (median [IQR] age at death, 79.5 [67.1-85.5] years; median [IQR] duration of follow-up, 2.3 [1.0-4.4] years). There was no overall significant association between a dementia diagnosis and suicide risk (adjusted OR, 1.05; 95% CI, 0.85-1.29). However, suicide risk was significantly increased in patients diagnosed with dementia before age 65 years (adjusted OR, 2.82; 95% CI, 1.84-4.33), in the first 3 months after diagnosis (adjusted OR, 2.47; 95% CI, 1.49-4.09), and in patients with dementia and psychiatric comorbidity (adjusted OR, 1.52; 95% CI, 1.21-1.93). In patients younger than 65 years and within 3 months of diagnosis, suicide risk was 6.69 times (95% CI, 1.49-30.12) higher than in patients without dementia.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Diagnostic and management services for dementia, in both primary and secondary care settings, should target suicide risk assessment to the identified high-risk groups.

Nytt inom BPSD - Beteendemässiga- och psykiska symtom vid demens

Uppdaterade riktlinjer på gång

Läkemedelsverkets rekommendationer (2008)

Äldrepsykiatriska riktlinjer (2017)

Lärobok "Kognitiv medicin" (2011)

Personcentrerad vård

- **BPSD – Register**

- Personcentrerade åtgärder
- Bakomliggande orsaker
- Läkemedelsgenomgång

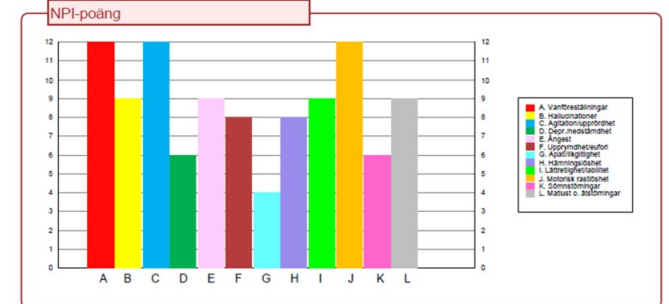
- Bemötande- och kommunikationsplan

Kartläggning och Utredning av BPSD

- Svenska BPSD register



NPI-NH (nursing home version)



Skräddarsydd Bemötande- och Kommunikationsplan:

- Vid oro är det bra att erbjuda en promenad.
- Alf gillar att fika och tittar på ishockey på TV.
- Pratar långsam och inväntar svaren.

Skräddarsydd Bemötande- och Kommunikationsplan:

- Jag kan ibland känna en oro i mig och då är det skönt att jag kan komma ut för en promenad.
- Jag har tidigare varit en aktiv idrottare och tycker det är spännande att följa all form av sport på TV.
- Jag gillar att fika, min favorit är prinsesstårta.
- Jag pratar gärna och uppskattar att du tar dig tid i samtalet med mig.

Livskvalitet





Tack för uppmärksamheten!

Kontakt: sibylle.mayer.standar@regiongavleborg.se