

出國報告（出國類別：開會）

2024 年西班牙第 17 屆國際阿茲海默氏症臨床試驗國際會議

服務機關：高雄榮民總醫院/精神部

姓名職稱：朱哲生主治醫師

派赴國家：西班牙

出國期間：2024/10/26-2024/11/02

報告日期：2024/11/5

摘要

乙炔膽鹼酶抑制劑及麩氨酸 NMDA 受體拮抗劑兩種藥物僅能緩解症狀而不能改變疾病病程。經過將近 25 年來，近兩年陸續通過另外兩種單株抗體藥物(lecanemab, donanemab)，此類藥物可以扭轉疾病病程(disease-modifying therapy)，可視為重大突破。2024 年第十七屆國際阿茲海默氏症臨床試驗國際會議在西班牙馬德里舉辦，此會議是世界上最盛大阿茲海默氏症臨床最新治療發表的會議，筆者很高興有機會參加此會議，並發表腦刺激術治療輕度認知功能障礙患者。此海報內容已經擊理完成論文，近期將會投稿。

趁這次參加此國際會議，期待可以提升筆者本職學能，學習最新的知識，精進治療失智症患者的臨床能力及擴大自己研究視野，給予患者更多幫助以及提升高雄榮民總醫院國際學術地位。

關鍵字（至少二組）。

單株抗體藥物，阿茲海默氏症，類澱粉相關影像異常，臨床試驗

目次

一、目的.....	4
二、過程.....	4
三、心得及建議.....	10
附錄.....	10

一、目的

筆者目前服務單位為高雄榮民總醫院精神部，主要專業為失智症及老年精神疾病的診治，失智症的診斷和治療一直以來面對許多挑戰，診斷部分我們常用臨床診斷，缺少 biomarker 診斷會讓診斷正確率大幅下降，最新研究顯示，失智症專科醫師臨床診斷阿茲海默氏症正確率為 73%，而一般科醫師診斷正確率為 61%(基本上跟 by chance 差不多)[PMID: 39068545]。治療部分如同摘要所描述的，近幾年有 DMT 藥物出現提供了病人以及家屬一線的希望，然而副作用 ARIA 的議題使得這個藥物的使用產生某些疑慮，雖然日本研究亦顯示 Monoclonal antibody 在日本族群所產生的 ARIA 比例顯著低於西方族群，但仍需要注意，另外如何建立一個 monoclonal antibody 治療團隊是非常重要的。

本次會議大多聚焦在 monoclonal antibody 藥物的使用，這也是筆者第一次參加 CTAD，覺得此類會議非常適合臨床醫師參加，所講的內容可以深深跟臨床經驗結合，此次也接觸到許多國外學者(包括初次見面，或是過去來過台灣參加國際會議的學者等)，讓自己短暫拋開繁雜臨床工作，專心聽取許多學者的研究成果，也分享了自己的腦刺激研究，獲益良多。

二、過程

10/26—10/27

10/26 晚上十一點三十五分，從桃園機場搭乘阿聯酋航空至杜拜轉機，於當地時間 10/27 下午十二點四十分抵達西班牙馬德里。

10/29

下午兩點半正式開始會議，Opening ceremony 之後緊接著頒獎 CTAD 終身成就獎給 Prof. Lars Lannfelt (即是 lecanemab 藥物的發明人)，即使已經 75 歲了，仍是活躍在各個學術場合，Prof. Lannfelt 先講述了自己研究的歷程，剛開始是做 bipolar and schizophrenia 的基因，後來才做失智症的研究，最廣為人知的是教授發現了'Arctic' APP mutation 會導致罹患 AD 機會上升，後來更創立 Bioarctic 公司與 Eisai 合作進行 lecanemab 臨床試驗直到現在真正上市應用在病人上。演講中教授提到 Low CAA fibril binding for lecanemab 與相對較低的 ARIA-E 發生率(12.6%)有關[PMID: 38740836]。另外也分享了 BrainTransporter 的技術，讓 monoclonal antibody 更有效率

地穿過 BBB 到達腦部。另外關於 ARIA 相關的內容，台灣老年精神醫學會和臨床失智症學會有錄製四個教學短片，放在網路上，可以供有興趣的先進快速了解目前的相關發展 (<https://www.youtube.com/@tds1302?si=IyJy78lQGiu5AbM>)。

接下來 Prof. John Sims 講解 TRAILBLAZER-ALZ 6 的研究，主要針對 modified donanemab 是否可以減少 ARIA 風險，標準 donanemab 在前三劑給予 700mg，第四劑之後給 1400mg，而 modified titration 則是第一劑給 350mg，第二劑 700mg，第三劑 1050mg，第四劑之後跟標準依樣給予，ARIA-E 風險可以從 23.7% 下降到 13.7%，有症狀的 ARIA-E 從 4.8% 下降到 2.8%。ARIA-H 風險則是差不多，標準給藥為 25.1%，modified 給藥為 20.3%。對於 ApoE4/4 的病人產生 ARIA-E 的風險更是大幅下降，從 57% 到 19%，因為未來 donanemab 的給藥把第一次給藥的劑量下降移到第三劑或許是可能的做法。

Anti-Tau therapy 是另一個如火如荼展開的研究，Prof. Kristin Wildsmith 提到 E2814 clinical trial，可以顯著減少 early tau pathology (使用我們熟知的 CSF pTau217，減少 50%) 和 late tau pathology (比較少提到的 CSF MTBR-tau243，減少 75%)，其中 pTau217 跟 amyloid PET 有比較好相關性，而 MTBR-tau243 則是和 tau PET 有比較好相關性。

最後 Prof. Michael Woodward 分享了 CT1812 治療 mild to moderate AD，我對這個題目各有興趣，現在許多藥物都是針對 MCI due to AD or mild AD，很少到 moderate AD，研究收納個案 MMSE 平均 21.4 (13-29)，這研究最重要的是分析 lower levels of plasma p-tau 217 是否有最佳的臨床療效(如同在 TRAILBLAZER 2 研究中顯示的在 low tau 組別 iADRS 減緩比例為 36%；但在 high tau 組別 iADRS 減緩比例就下降成 21%)，本研究也得到相同的效果，但可惜的是，認知減緩沒有達到統計學上意義(可能是因為個案數少的關係，low tau group 的治療組 45 人，placebo 組 24 人)，但有了這個研究的關係，未來 CT1812 將開啟 phase 3 研究，將會把 plasma p-tau217 level 納入 inclusion criteria 中。

10/30

早上有幾個主題 focus 在 lecanemab 的 long-term treatment，探討了關於 efficacy 和 safety 議題，部分在兩個月前剛在賓州舉辦的 AAIC 會議就已經有所揭露，大致結果為：(1) 三年持續治療(1.5 年 randomized core study + 1.5 年 open-label trial) 的 CDR-SB 效果持續拉大(與 ADNI 相較，差異

達 0.95)；(2)三年追蹤，無出現額外新的副作用。且九成 ARIA 在治療前六個月就已出現；(3)即使曾經出現過 ARIA，對於認知退化，以及藥品的效果上並沒有顯著的差異；(4) Lecanemab 使用，發現在 PET 及 CSF 上，都可以看到對 Tau pathology 的減少。證明 Lecanemab 也同時能減少 Tau 對大腦的傷害；(5)若終止 Lecanemab 治療期間會讓 GFAP 上升 30%，pTau181 上升 24%，pTau217 上升 13%。

RCT 研究往往無法貼近實際臨床上遇到的病人，而現實世界(real world)的資料可以提供臨床醫師很好的參考標準，如同 University of California 神經學教授 Gil Rabinovici 所說的”We know that patients that are seen in clinical trials in general are not representative of real-world patients. In the real world, patients are older, less well educated, have more comorbidities, [and] are more diverse, and so when new drugs are translated into clinical practice, there’s a little bit of a gap”。今天就有一場 symposium 來分享各個國家 real-world 的使用經驗，日本教授 Prof. Takeshi Iwatsubo 分享了日本使用 lecanemab 的臨床經驗，自從 2023 年 12 月起到 2024 年 10 月為止總共有 3339 病人接受 lecanemab 治療(目前日本約有 443 萬失智病人，558 萬 MCI 病人，原先預計單在 2024 年就應該有 7000 人可以接受治療)，其中 79%是 MCI due to AD，21%是 mild AD，開藥的醫師 68%是神經內科，15%精神科，13%神經外科醫師開立，值得注意的是，日本族群的 ARIA 風險較低，約有 4.4%，在台灣近期可能核可使用 lecanemab 之際，日本資料顯得更為重要。

職為精神科醫師，故有許多病人都伴隨程度不等的 BPSD，亦有神經科醫師專門轉介過來處理，目前的真正治療 BPSD 的藥物很少，在台灣僅 risperidone 和 brexpiprazole(近期才通過用來治療 AD agitation)，另外則可以 off-label 使用 SSRI，過去 citalopram 30mg 可以成功治療 AD agitation [PMID: 24549548，稱之 CitAD trial]，因此近期有另一篇使用 escitalopram 來治療 AD agitation [稱之 S-CitAD]，然而此研究 failure，結果也在兩個月前賓州舉辦的 AAIC 報告過，今天該團隊報告使用 escitalopram 影響 QTc 的分析，病人接受 12 周平均劑量 escitalopram 15mg 治療後，QTc 上升 9.5 ms (特別是男生上升 12.7 ms 和 non-responders)，結果並不會造成 adverse cardiac events，此研究再次提醒臨床醫師在開立此處方給病人時候，適合追蹤 EKG 是重要的。

今天會議也認識了韓國學者 Sheng-Ming Wang 和 Dong-Woo Kang，兩位學者都是老年精神科醫師，也是韓國失智症學會成員，剛好下個月台灣老年精神醫學會受邀至韓國失智症學會舉辦國際研討會，很高興提早認識。Prof. Kang 目前進行 tDCS for MCI 的研究，研究結果跟目前

我此次會議發表的內容雷同，很高興在亞洲可以找到相同研究領域的學長，期待未來有跨國合作研究，將 protocol 整合，可以藉此聚集亞洲的個案，增加研究的強度。

會議 app 有即時 Q&A 的功能，除了實體的 poster 之外，同時亦有線上的 E-poster，此次我海報內容為”The effect of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a randomized, triple-blind, sham-controlled, study”，來自 Mayo Clinic 的 Prof. Maria I. Lapid 就在線上向我提問，”Interesting study. May I ask how you ascertained MCI in your participants? What do you think are possible explanation for the lack of differences between sham and active tDCS in terms of clinical and neuropsychological outcomes post-intervention?”我也在線上回答”Thank you for the questions. I used clinical diagnosis based on Petersen`s criteria. Several reasons might explain the null findings in the primary outcome (global cognition), including short stimulation period with only 10 sessions, practice effect of cognitive test is more profound than HD-tDCS, lack of combination cognitive training (particularly tDCS is subthreshold stimulation) and most importantly, the heterogenous MCI participants, which could be at least in partially explained by positive findings in the subgroup analysis. We found ApoE4 MCI carriers have better language function after receiving HD-tDCS.”第一次在線上進行 Q&A 很有趣，更高興自己的研究有人注意到並可以討論，也是此次參加會議感到收穫的地方。

10/31

未來 biomarker 診斷 MCI due to AD or mild AD 勢必要進行，主要是因為這是使用 monoclonal antibody 的要件，然而目前台灣比較有可能做的事 amyloid PET(CSF tapping 因為文化關係，比較少病人會願意接受)，因為 amyloid PET 所費不貲，就算未來健保給付也需要選擇合適的族群來做測驗，因此如何減少不必要的 amyloid PET 檢查很重要，這幾天演講都有提到善用 plasma biomarker 來 pre-screening 的重要性，例如使用 plasma Ab42/40 ratio 和 p-tau217/tau ratio 可以減少 amyloid PET failure screening rate 從大於 70%下降到小於 30%，近期研究更指出 plasma p-ta217 和 amyloid PET 有高度的相關性，未來使用 p-tau217 來事先 pre-screening 合適的病人進一步接受 amyloid PET 是可行的方向。

因為職本身有在做臨床研究，也是此次海報的發表內容，經過四年的收案，歷經 COVID pandemic，感覺到困難重重，今天聽到一個演講引發心理共鳴，Prof. Hussein Yassine 報告 PreventE4 study: a double-blind placebo-controlled clinical trial testing high dose DHA in ApoE4 carriers before the onset of dementia，這個研究花了七年的時間收案(2mg DHA for 2 years)，期間經歷 COVID 導致退出率將近一半，分析結果大多是 negative findings，實在是令人敬佩。在報告部分，教授首先提到帶有 ApoE4 基因個案的腦部，更容易把血液中 DHA 拉到腦中，可能也暗示著 ApoE4 brain 對於 DHA 的使用效率出現問題，兩年研究發現，跟對照組比，不管是 ApoE4 carrier or non-carriers 中 CSF DHA 濃度都會上升；然後認知測驗(RBANS composite scores)和海馬迴容量兩組沒有差異，比較明顯的發現是，在 ApoE4 個案組，CSF DHA 的濃度和 RBANS 分數呈現中等正相關。臨床上常用病人或家屬詢問吃魚油有無幫助，某些研究顯示部分有效，但效果值不大，其實治療失智症並沒有所謂的 magic bullet，單靠單一治療是無法產生巨大的效益，因為 combination therapy 想必是未來失智症的治療趨勢。

今天最高興的事情是主動跟 Prof. Giacomo Koch 教授自我介紹並認識(見後面的附錄圖片)，Prof. Koch 是運用 rTMS 治療 AD 患者的研究權威，筆者每年的科技部研究計畫撰寫一定會搜尋教授相關的文獻來撰寫，今天他報告共計一年 Phase II clinical trial of rTMS in mild to moderate AD，這篇新研究是根據 2022 年發表在 Brain 期刊[PMID: 36281767]的先期成果所延伸出來，先前文章利用 rTMS 刺激 AD 病人的 precuneus region (在 AD 中是 DMN 的 hub，因此選擇這裡)，該文章為雙盲設計，病人先接受兩周十次刺激，之後每周刺激一次直到半年，該研究獲得很好的成果，不僅在認知也在 biomarker 有所幫助，更再度證實了 active stimulation 組別可以維持 AD 病人的 gamma wave，因為這篇研究也鼓勵了職目前在進行利用 40Hz gamma tACS over precuneus in AD patients 的臨床研究。Prof. Koch 今天分享利用類似的刺激模式(20Hz, 1600 pulses/session, 10 sessions in the first 2 weeks, then weekly stimulation until W52)，但長度增加到一年，這對於研究者和病人都是挑戰，畢竟需要病人長期到醫院接受刺激，還好結果顯示，接受真實刺激組 CDR-SB 分數下降 1.3，比上安慰劑組 CDR-SB 分數下降 2.4，有統計學上差異，此外在 ADCS-ADL, ADAS-Cog11, NPI 都有顯著差異。非侵入性腦刺激術安全性高，假以時日，隨著臨床證據力的提升，未來 rTMS 的確是可以用來幫助失智症患者的治療選項之一。

因為下午的飛機，早上僅參加兩個小時的會議，然而最重要的一場 symposium 就是在一早進行，Prof. Howard H. Feldman 報告最新的 international working group recommendation criteria for AD，隨之也在當天早上也直接在 JAMA neurology on-line 發表[PMID: 39483064]，把 AD 認為是 clinical-biological construct，這個 IWG 之所以重要是跟今年發表的 AA (Alzheimer's Association) working group criteria 有所區別，在 IWG 當中分成(1) asymptomatic at risk for AD (例如 cognitively normal individuals 有至少有一個 biomarker positive-一般以 amyloid, tauopathy limited to the medial temporal regions, or p-tau fluid biomarker，這時候還不能稱作為 AD→但 AA criteria 卻把這個族群稱作為 AD，也就是若認知正常但只有 amyloid positive 也可以稱之為 AD，也就是之前 AA working group 所提到的 pre-clinical AD pathological change，在今年中出版的 AA revised criteria 中甚至提到了一句話，說明了 biological based 的重要性 “AD is defined by its unique neuropathologic findings; therefore, detection of AD neuropathologic change by biomarkers **is equivalent to** diagnosing the disease. AD exists on a continuum”；(2) presymptomatic AD，這組群是目前認知正常，但有極高可能未來會罹患 AD(例如 APP, PSEN1, PSEN2 gene mutation, Down syndrome 病人，有 apoE4/4 或已經有 amyloid and tau PET positive in neocortical regions)；(3)AD(包含 MCI)，已經有認知缺損合併 AD biomarkers in CSF or PET，這裡特別提到未來 plasma p-Tau 217 可能會納入。總體而言，最新公布 IWG 的概念是 clinical-biological construct；而 AA 比較像是 biological based diagnosis。這個概念可以延伸到 phase 3 clinical trials，依照 AA 概念，研究的 Primary outcome 只要是 biomarkers 就好，但 IWG 需要看 biomarkers and cognition。

IWG 對於 biomarkers based diagnosis 存有疑慮當然有所本，根據研究[PMID: 35907254]指出，單一 biomarker positive(A+T-, A-T+)的認知正常個案平均追蹤兩年多轉換成 MCI 的比例約 20%，但 A+T+病人卻有 33 to 83%會轉換成 MCI，就算沒有轉換成 MCI 者認知功能會也呈現線性下降。另外一篇文章指出[PMID: 36357681]，認知正常有 A+T-個案，平均追蹤 3-5 年進展成 MCI 的 HR 是 2.4(A+T_{MTL}+)的 HR 是 14.6，A+T_{neo}+)是 19.2)，但進展成 all-caused dementia 卻沒有顯著上升(A+T_{MTL}+)的 HR 是 6.2，A+T_{neo}+)甚至高達 41 倍)，因此，單用一個 biomarker positive 來直接給予 AD 診斷者(如同 AA working group 所做)很容易造成過度診斷。

11/1—11/2

11/1 下午兩點三十五分，從馬德里機場搭乘阿聯酋航空至杜拜轉機，於 11/2 下午五點半抵達桃園國際機場。

三、心得及建議

1. 這次算是筆者第一次 CTAD，感謝退輔會及院方給予職機會出國增廣見聞，讓醫師除了臨床服務之外，有更多的機會在學術上精進。此次會議內容，非常貼近於臨床服務，讓我收穫許多，也對於 biomarker diagnosis of AD 有更深一層的認識，對於未來台灣即將上市的 monoclonal antibody 的治療有一定的了解，期待未來可以早點使用這個藥物在臨床服務上。
2. 這次出國開會認識了韓國和義大利腦次激的專家，出國開會認識相關領域的專家非常重要，可以奠基臨床的深度和廣度，未來更可以在相關國際會議上組織 symposium，這次當面跟義大利教授 Prof. Koch 交流，讓我對於下一年度科技部相關腦次激計畫更有動力和充滿期待。
3. 職相關研究大多需要送審台灣 FDA 審查，過去數次經驗顯示台灣 FDA 對於新型研究計畫相當保守，第一考量絕大多是安全性，這無可厚非，但許多新型研究安全性多相當安全，但審查多要求國外有做過相關研究且提出相關安全性資料(然而此時就會喪失創新了，變成 me too study)，過去更有甚者，委員會更改設定好的 protocol，影響甚鉅，希望未來 FDA 新型計畫審查能更貼近研究的期待。

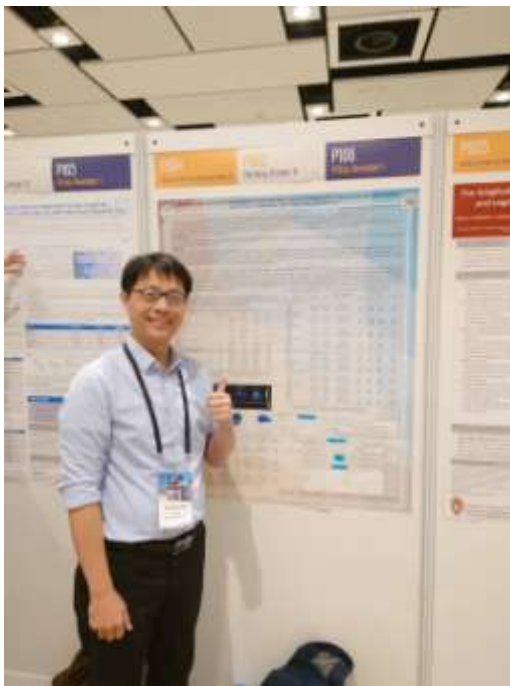
附錄



大會看板合照



大會場合



海報展示



與 Prof. Koch(右)合照並交換意見



與韓國 tDCS 專家，Prof. Kang



與韓國老年精神醫學會王教授合影