



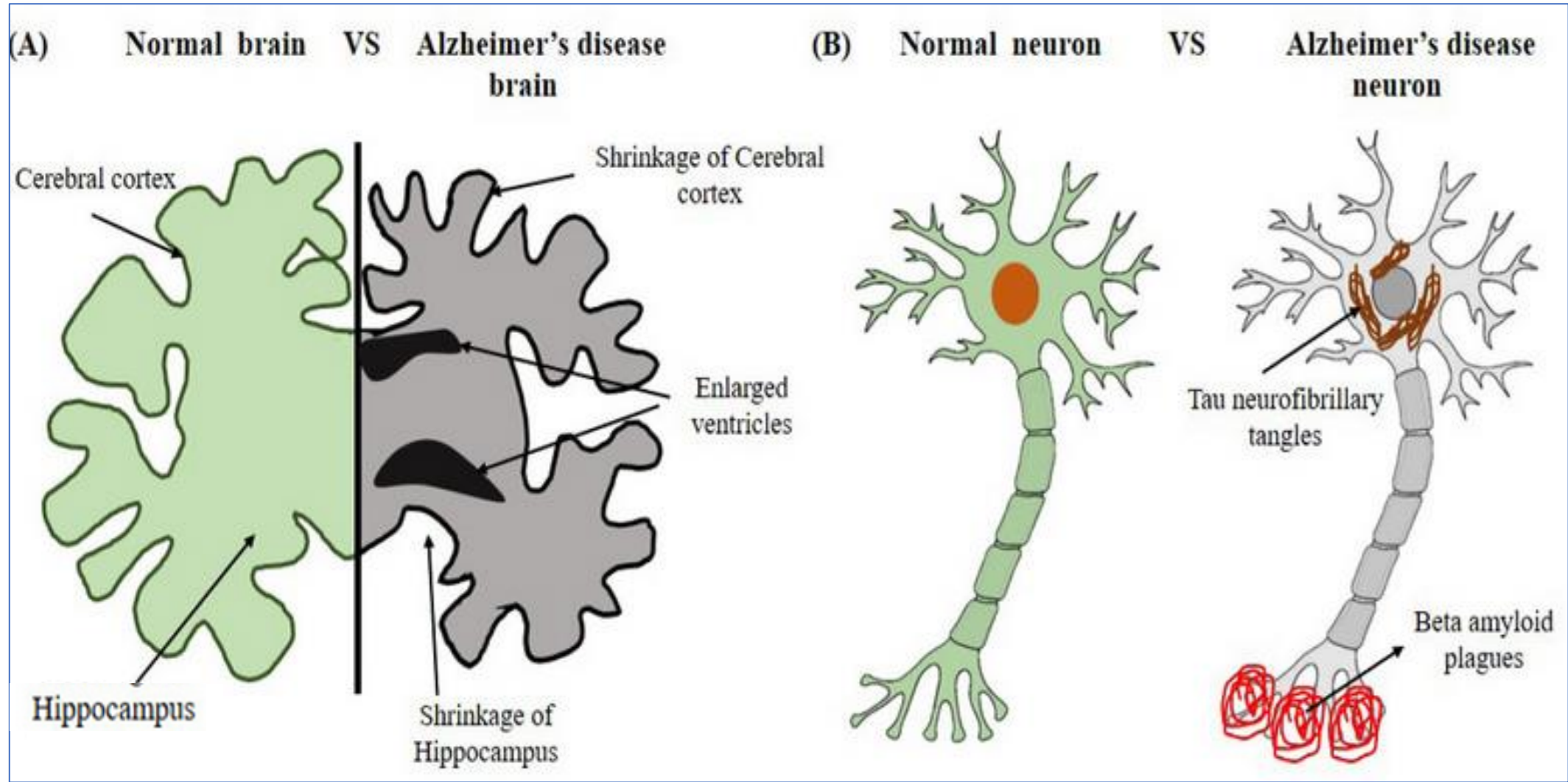
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

Νόσος Alzheimer και θεραπευτική αφαίρεση

*Πελαγία Κρίκη
Νεφρολόγος
ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης*

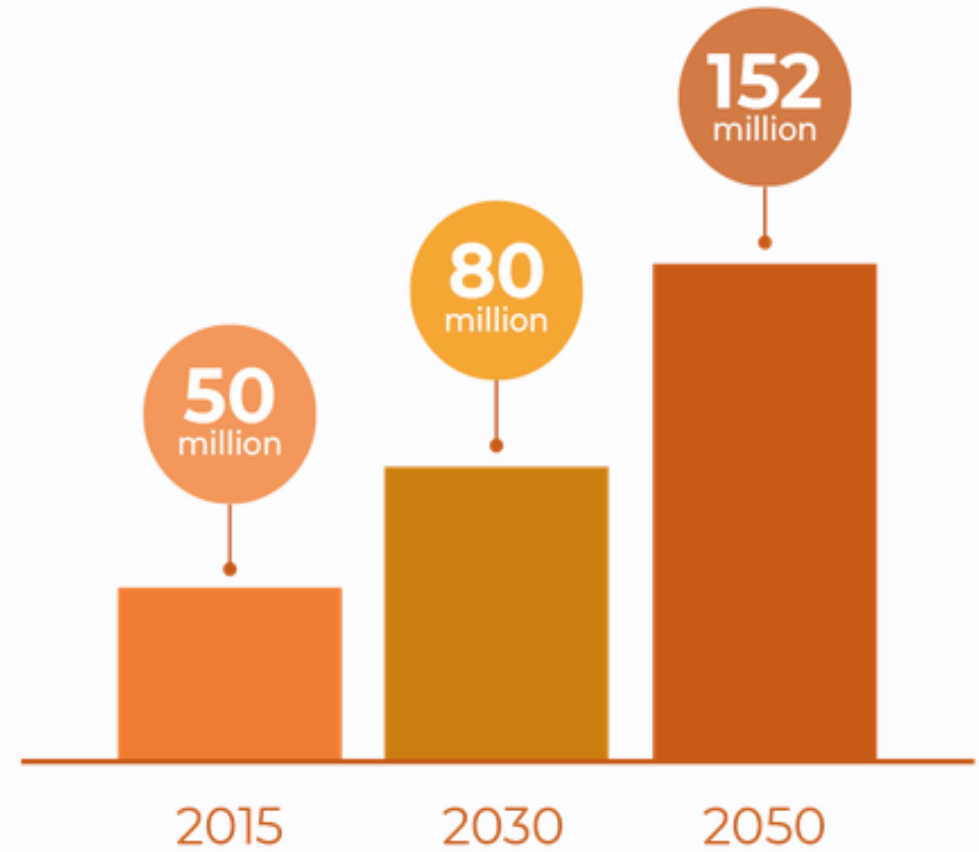
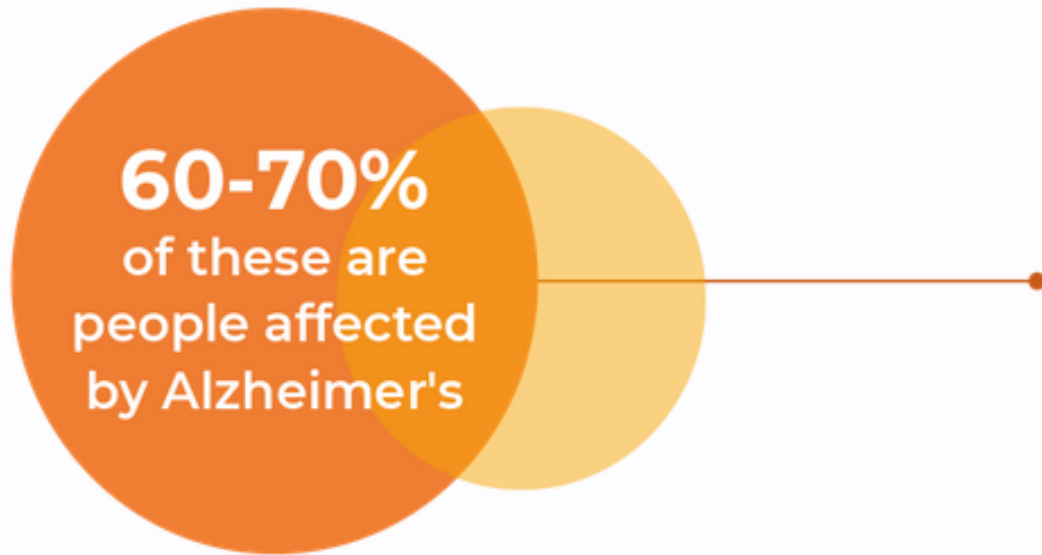


Auguste Deter (left) and Dr. Alois Alzheimer (right)



Νόσος Alzheimer

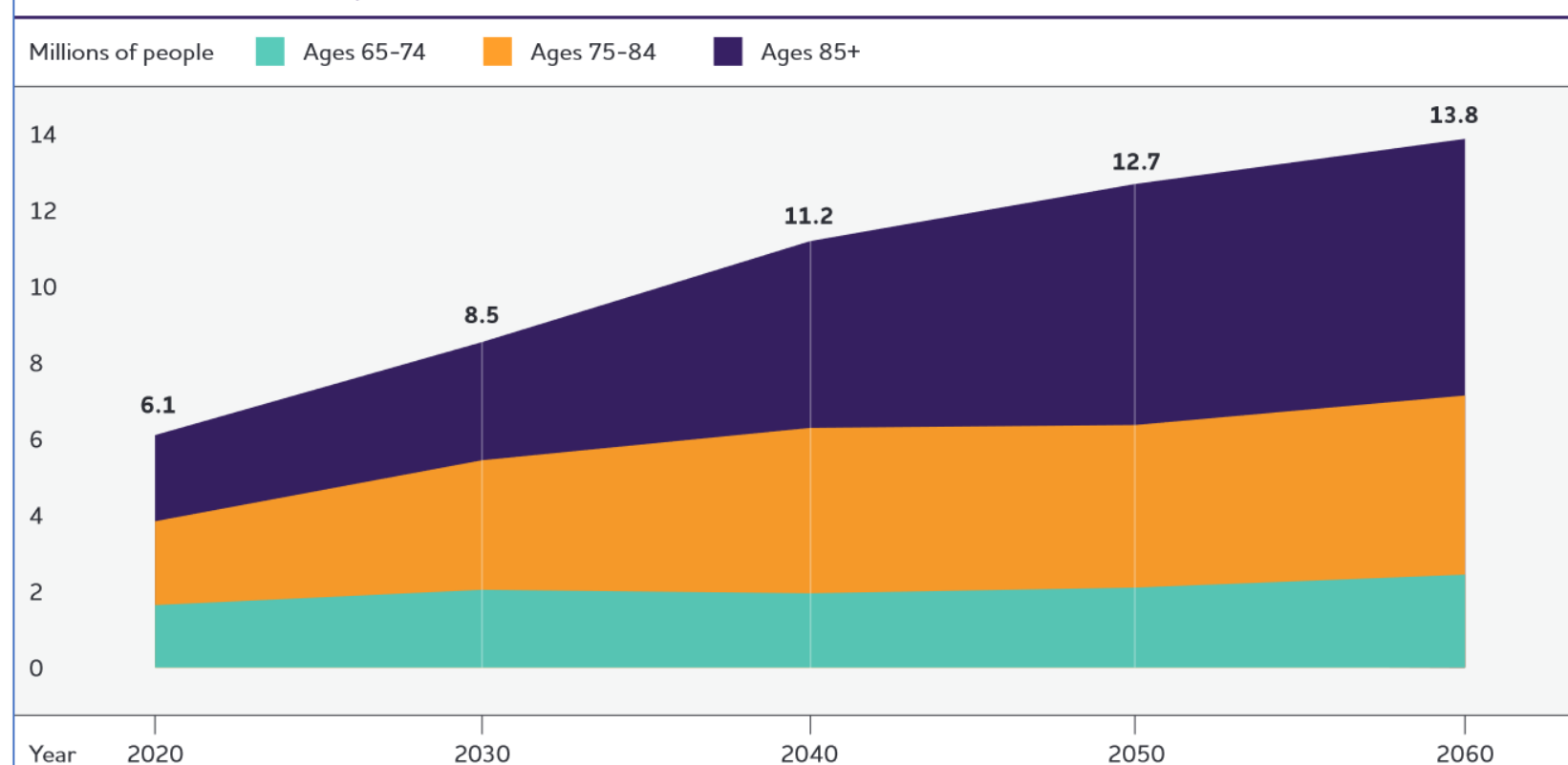
How many people will be affected by dementia?



Source: WHO (www.who.int)

Global action plan on the public health response to dementia

Projected Number of People Age 65 and Older (Total and by Age) in the U.S. Population with Alzheimer's Dementia, 2020 to 2060

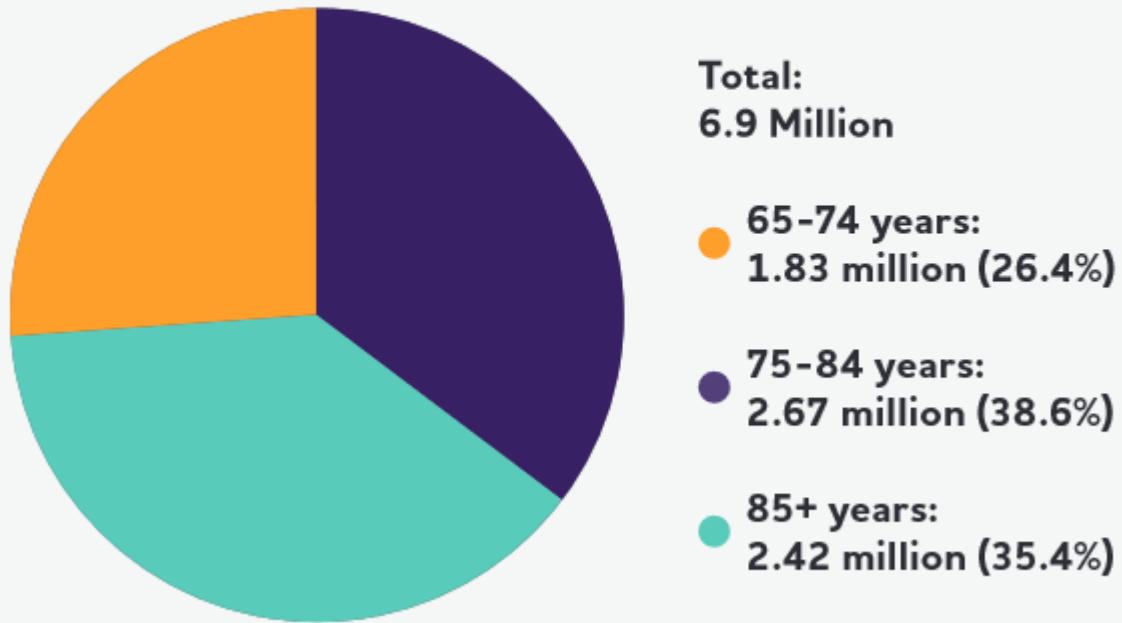


Created from data from Rajan et al.^{A5.241}

- ✓ Ετησίως 10 εκατομμύρια νέοι ασθενείς διαγιγνώσκονται με άνοια
- ✓ Οι ασθενείς με νόσο Alzheimer διπλασιάζονται κάθε 20 έτη
- ✓ Αποτελεί την 6^η αιτία θανάτου στις ΗΠΑ
- ✓ Το κόστος στις ΗΠΑ υπολογίζεται στα 172 δις ετησίως

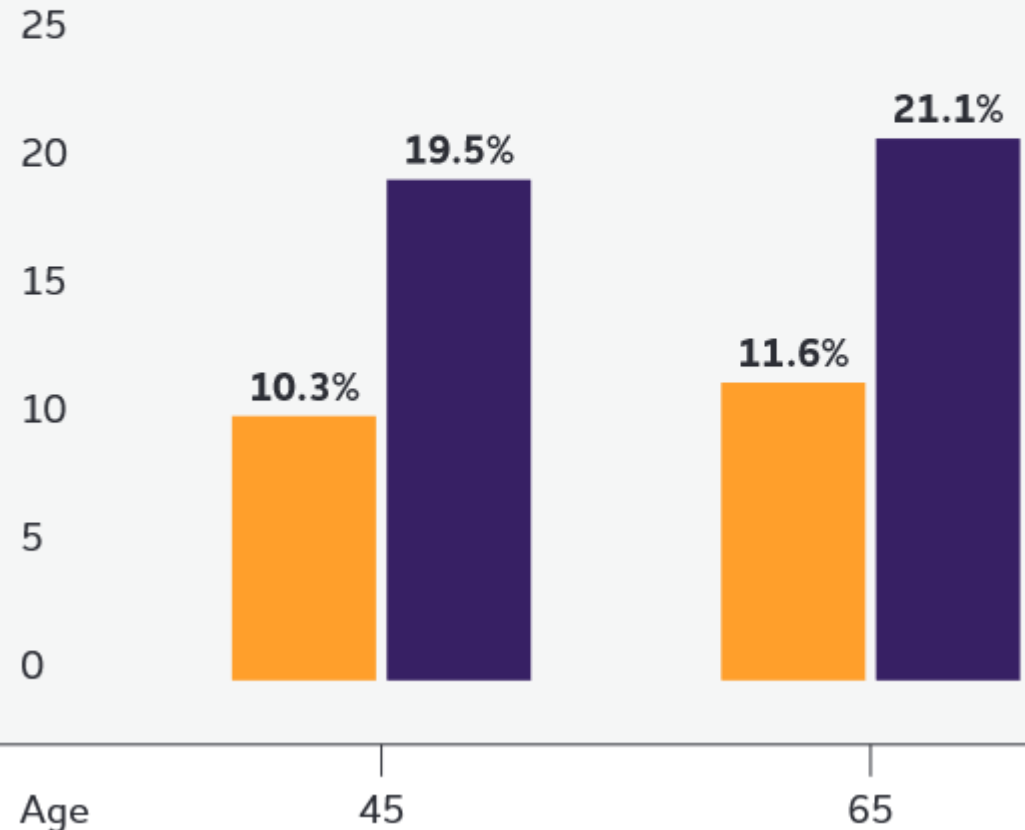
2024 ALZHEIMER'S DISEASE FACTS AND FIGURES

Number and Ages of People 65 or Older
with Alzheimer's Dementia, 2024*

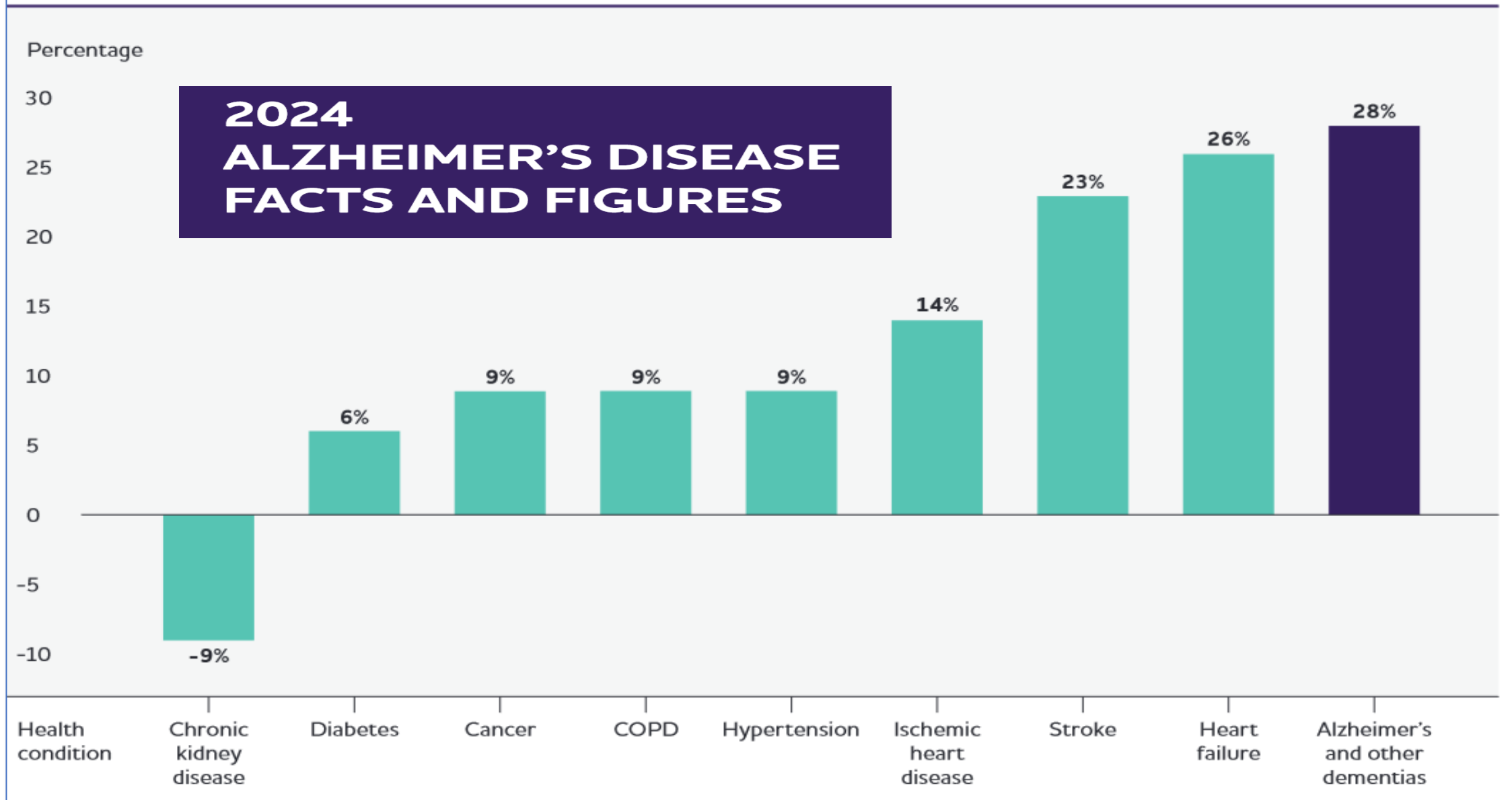


Estimated Lifetime Risk for Alzheimer's Dementia,
by Sex, at Ages 45 and 65

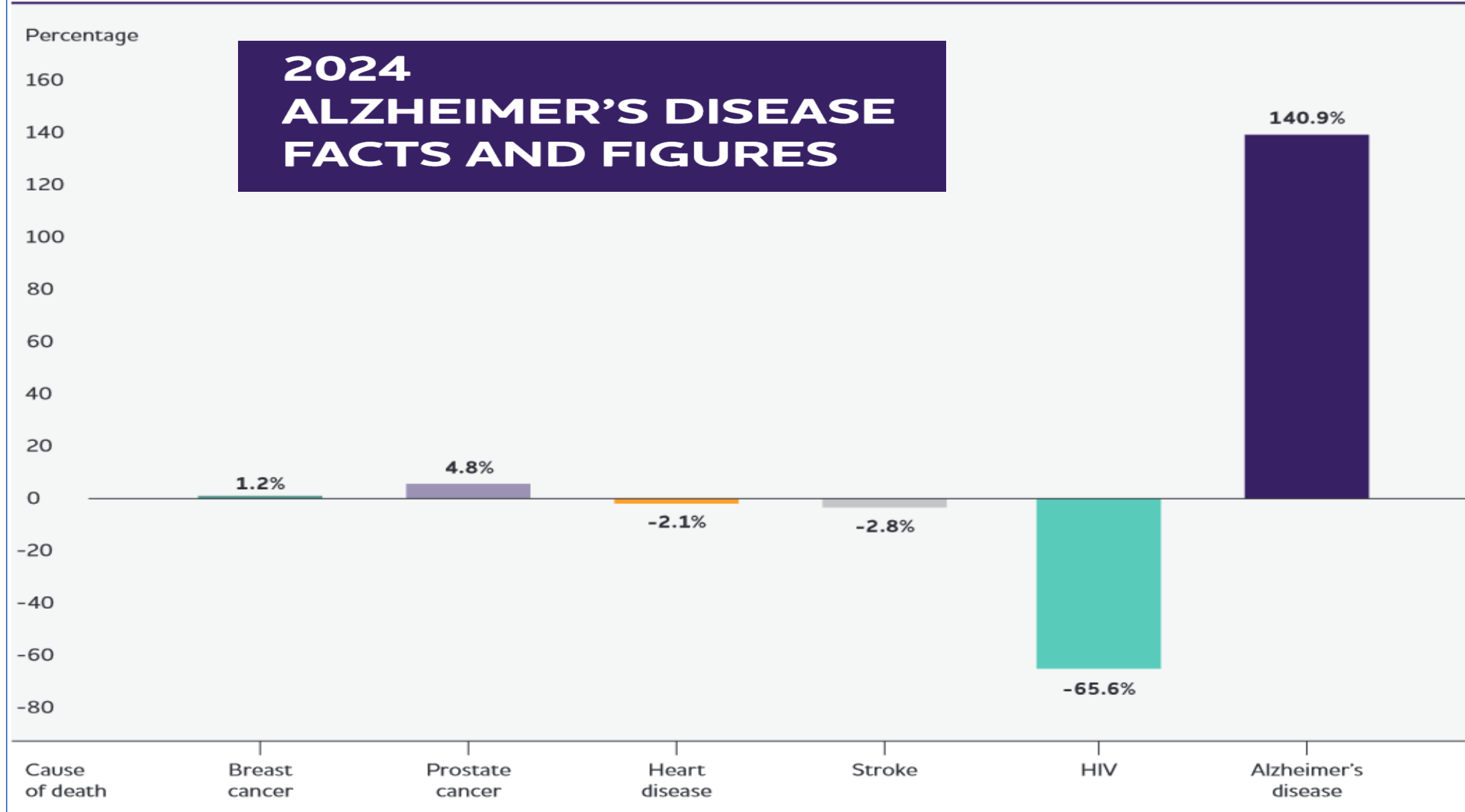
Percentage ■ Men ■ Women



Percentage Changes in Emergency Department Visits per 1,000 Fee-for-Service Medicare Beneficiaries with Selected Health Conditions Between 2008 and 2018*



Percentage Changes in Selected Causes of Death (All Ages) Between 2000 and 2021



Mild Cognitive Impairment

Mild Alzheimer's

Moderate Alzheimer's

Severe Alzheimer's



Επεισοδιακή
βραχυπρόθεσμη
απώλεια μνήμης

Γνωσιακές
διαταραχές

Διαταραχή γλωσσικής
ικανότητας, διαταραχές
ύπνου νευροψυχιατρικά
συμπτώματα

Δυσπραξία,
αποπροσανατολισμός
πλήρης εξάρτηση από
φροντιστές

Alternative approach

Melatonin
Vitamin E

Curcumin



Herbs



Ginkgo Biloba
Saffron
Ashwaganda



FDA Approved

Cholinesterase inhibitors
Memantine

Antidepressants

Non-pharmacological

Physical activity



Social activities

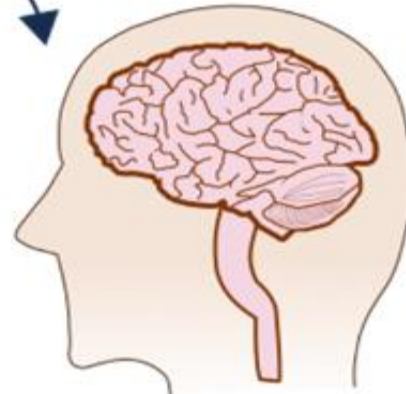


Music therapy



New approach

Antiinflammatory treatment
miRNA treatment
Gut microbiota alterations



Results

Improvement in:

Cognitive functions

Behavior

Memory

Attention

Neurogenesis

Reducing oxidative stress

Neuronal plasticity

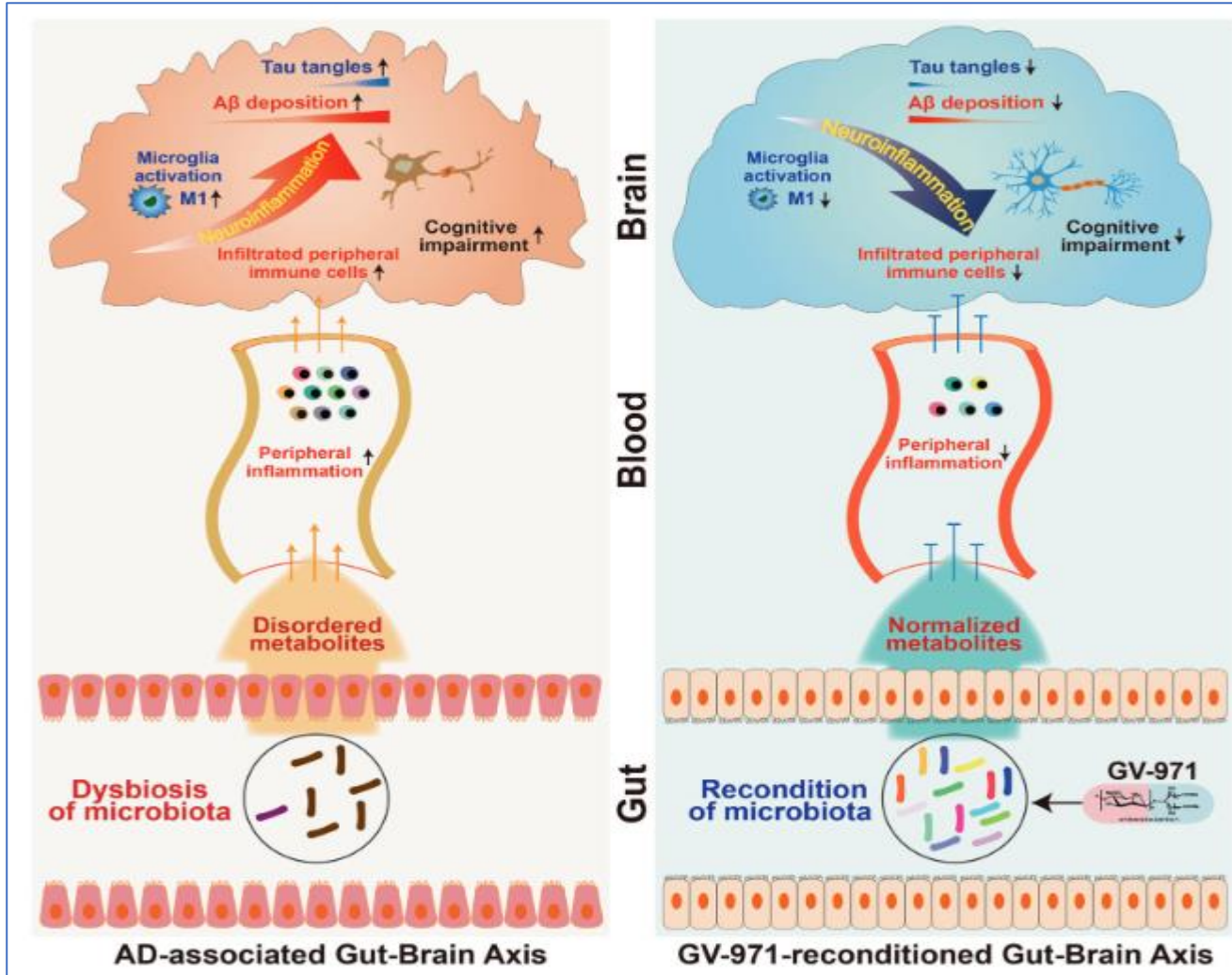


Alzheimer's
Drug Discovery
Foundation



Cognitive
Vitality.org

Last updated on August 9, 2023



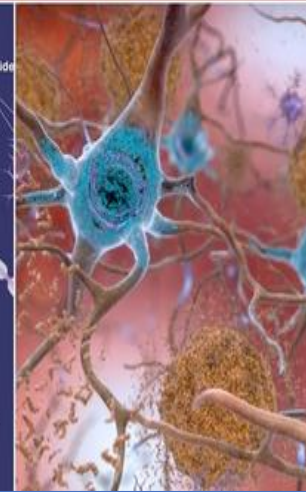
GV-971

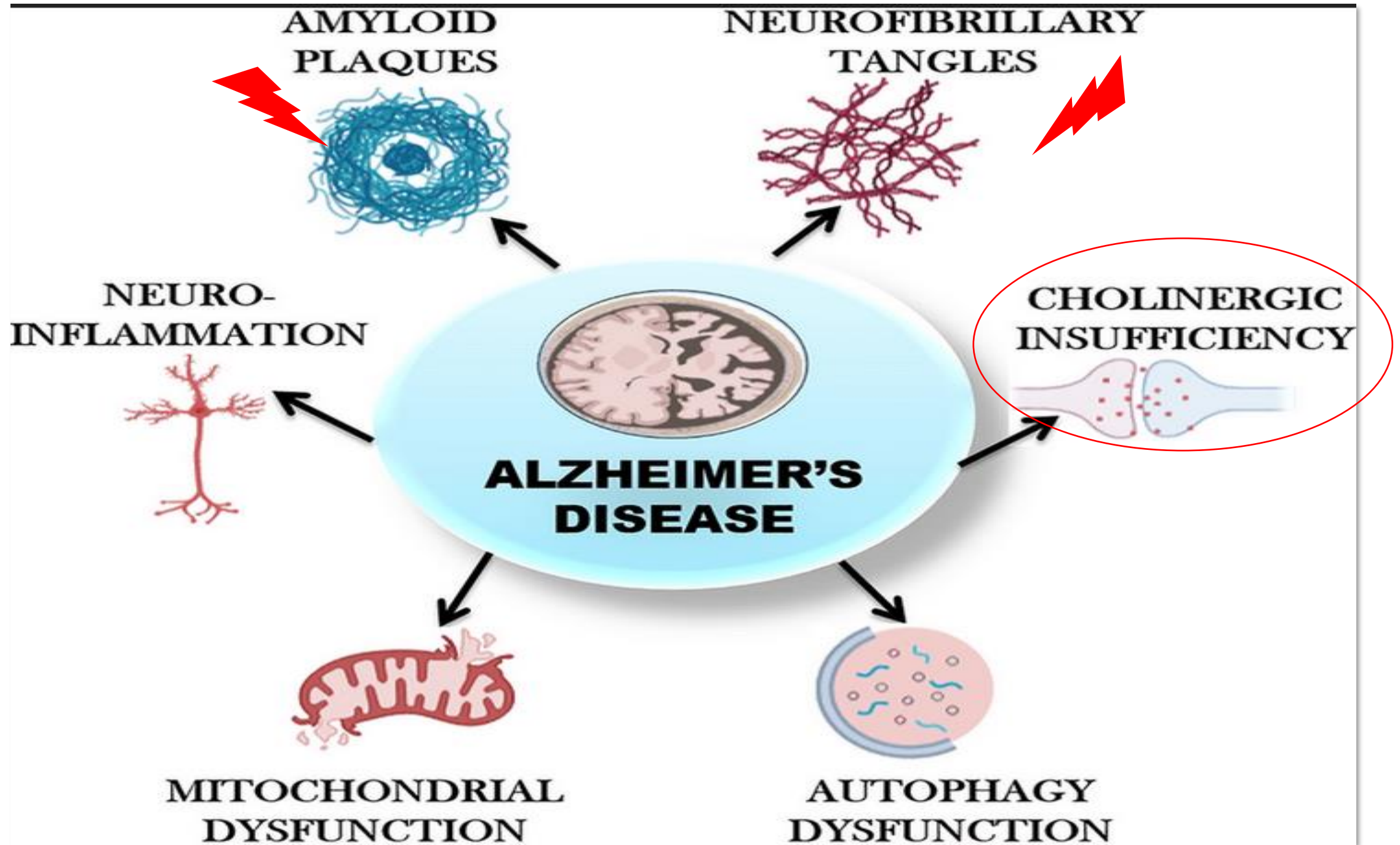


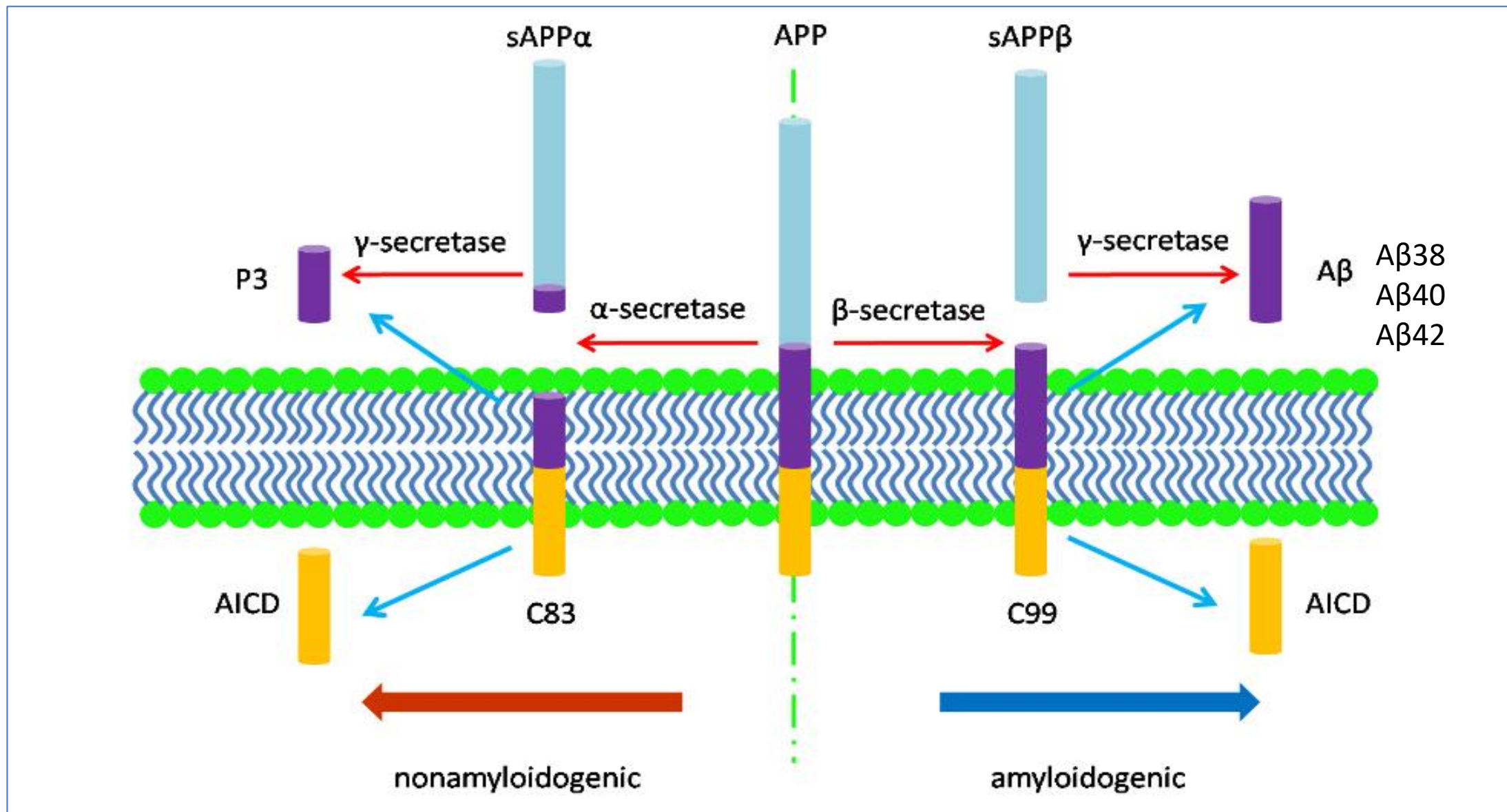
New Drug for ALZHEIMERS

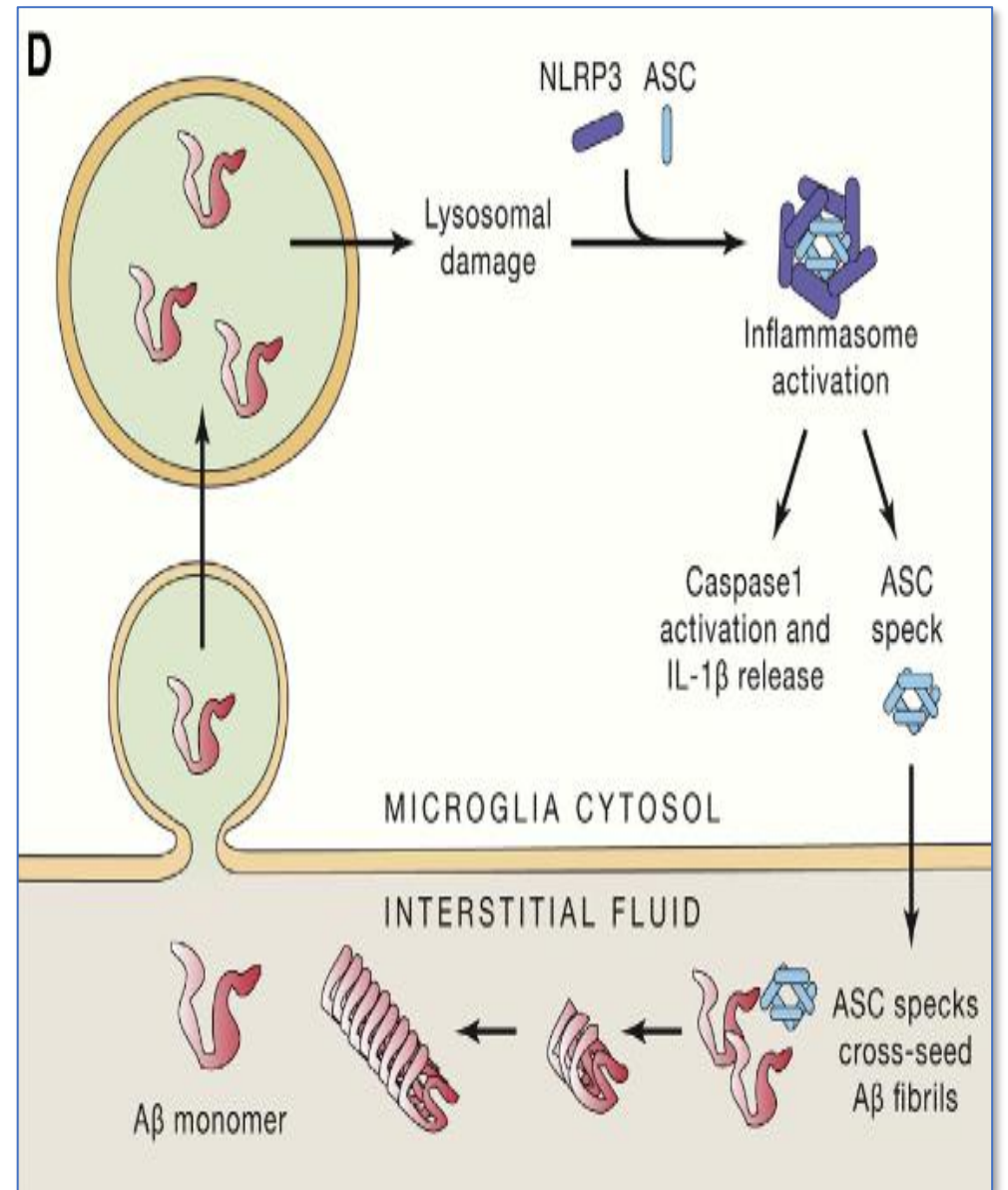
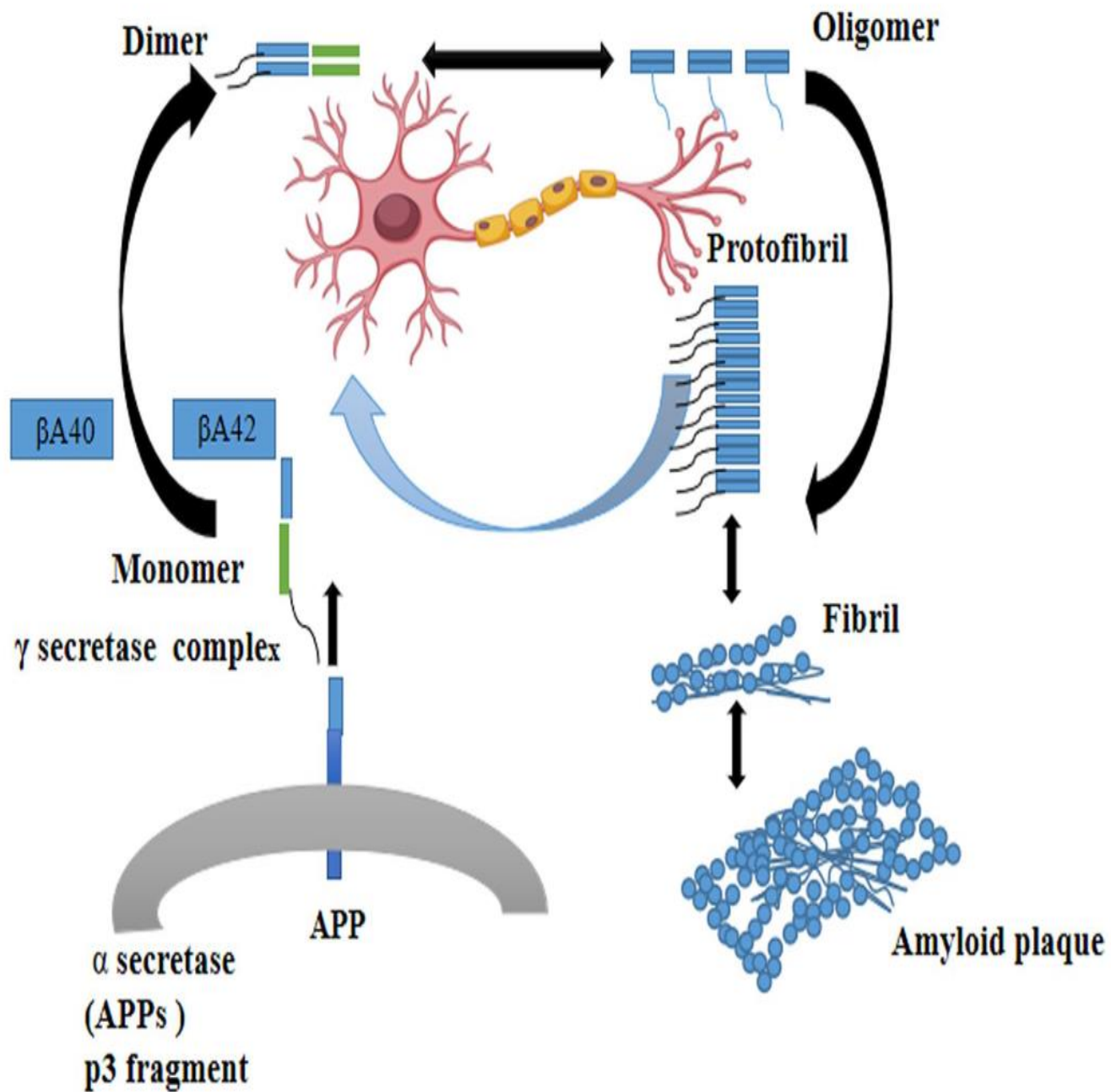


Alzheimers di

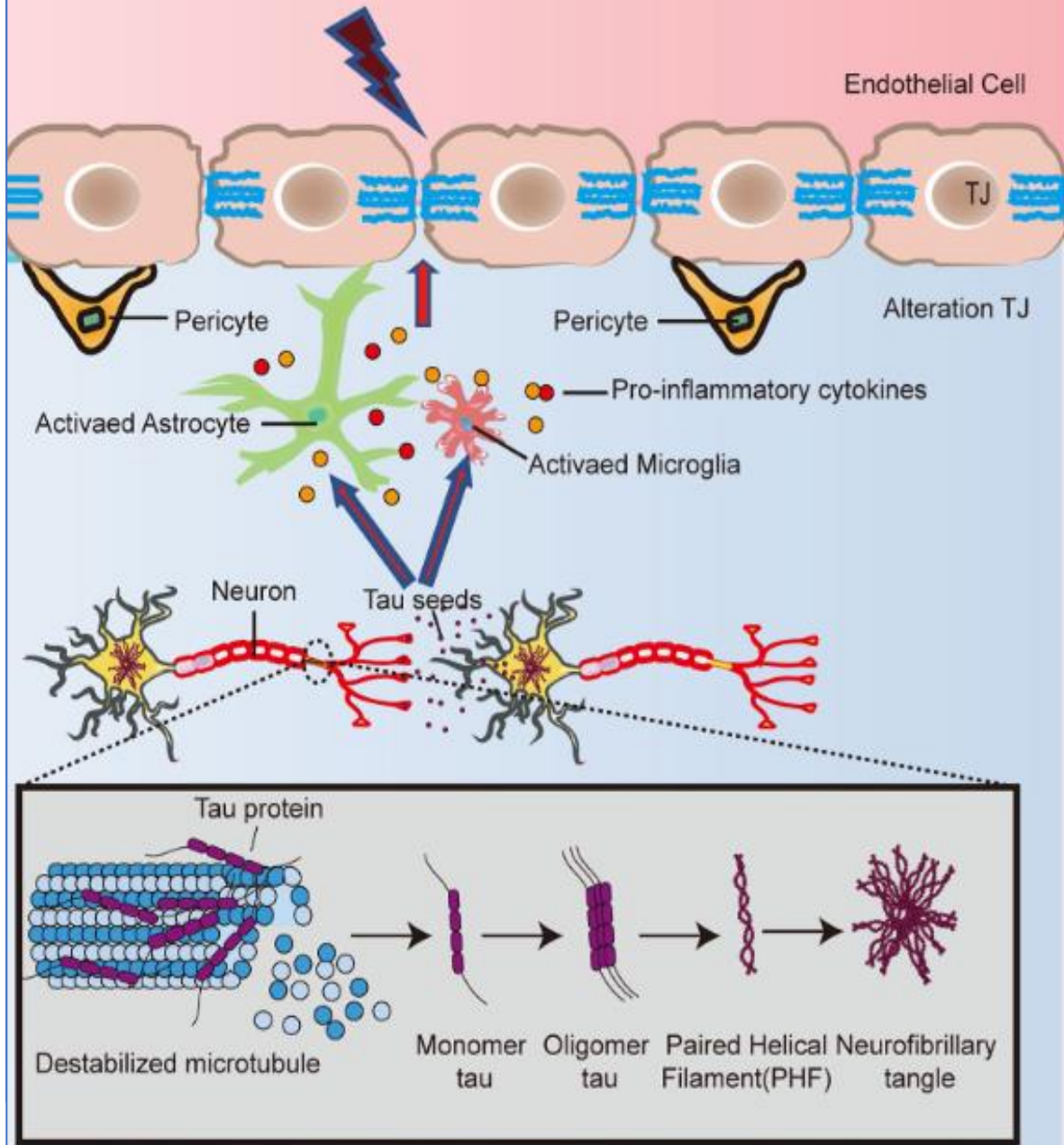




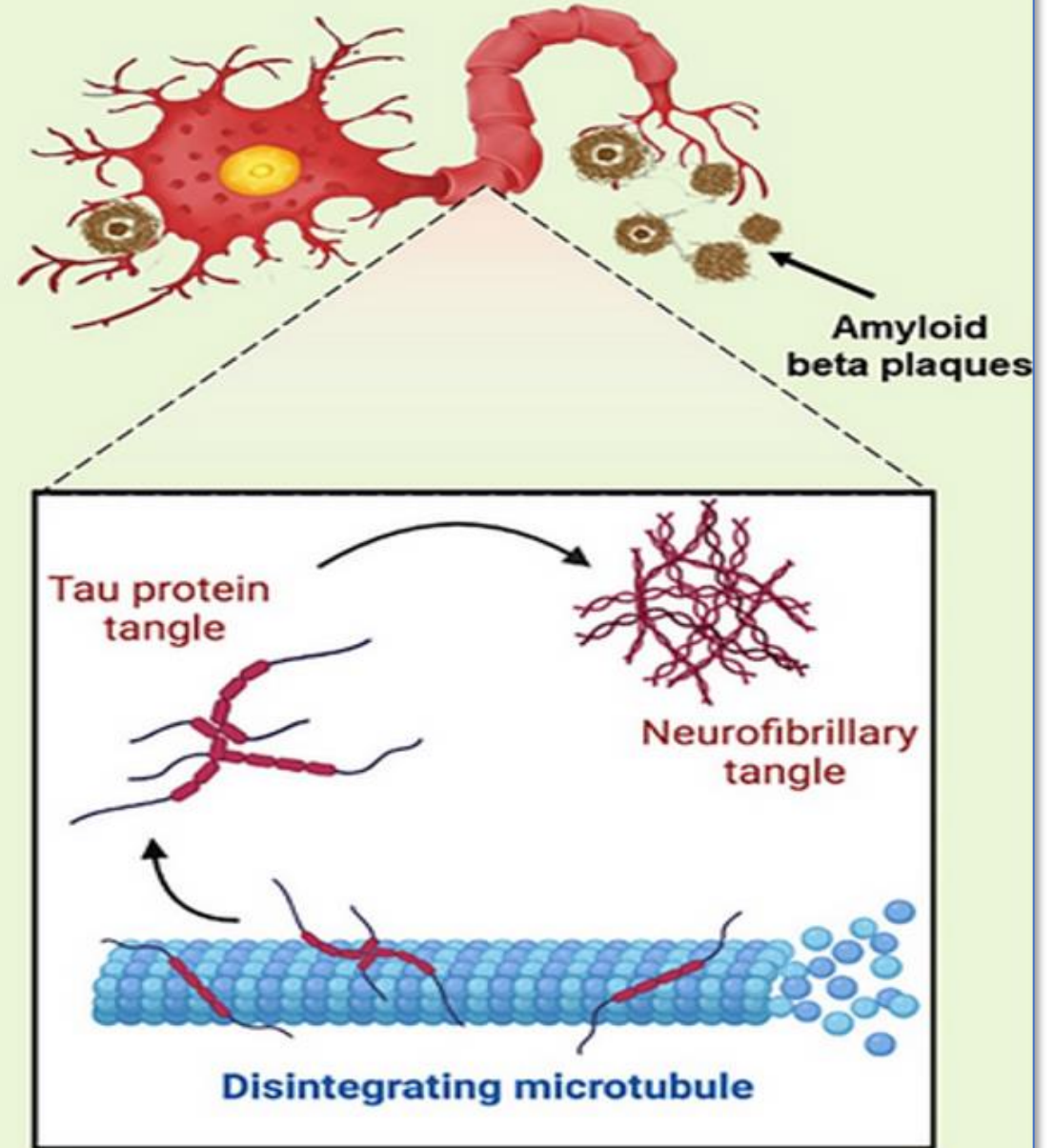


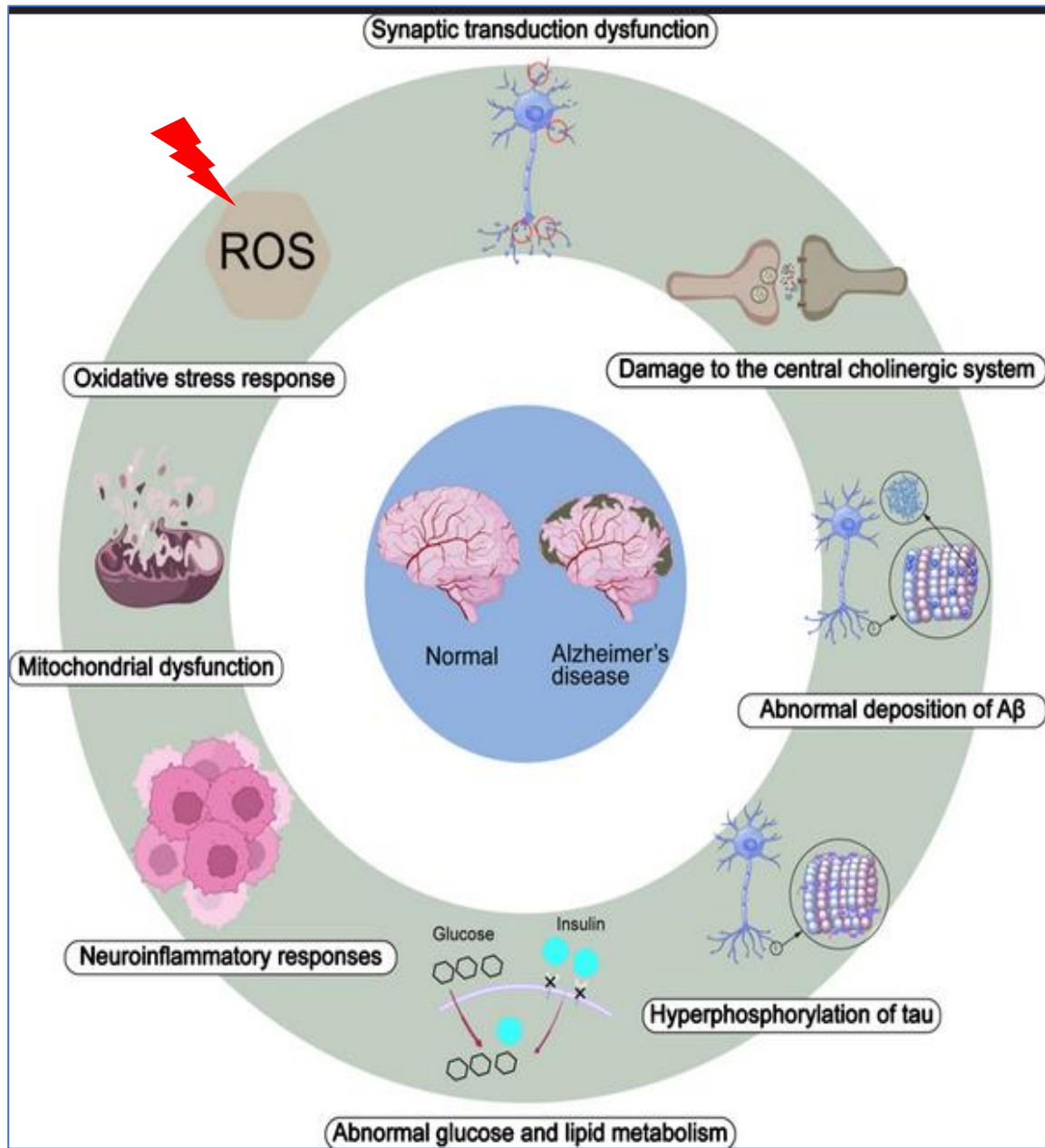


Tau pathology

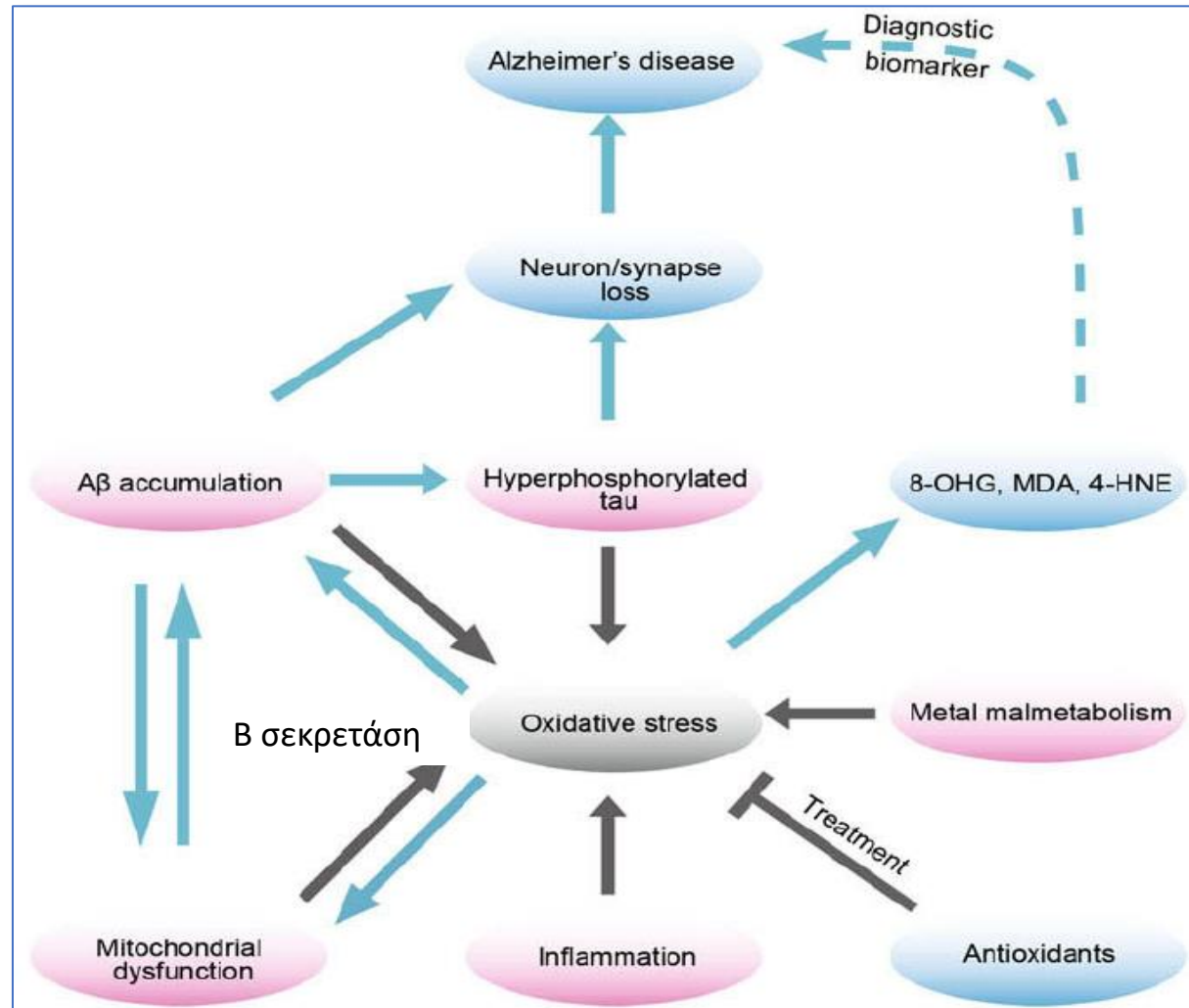


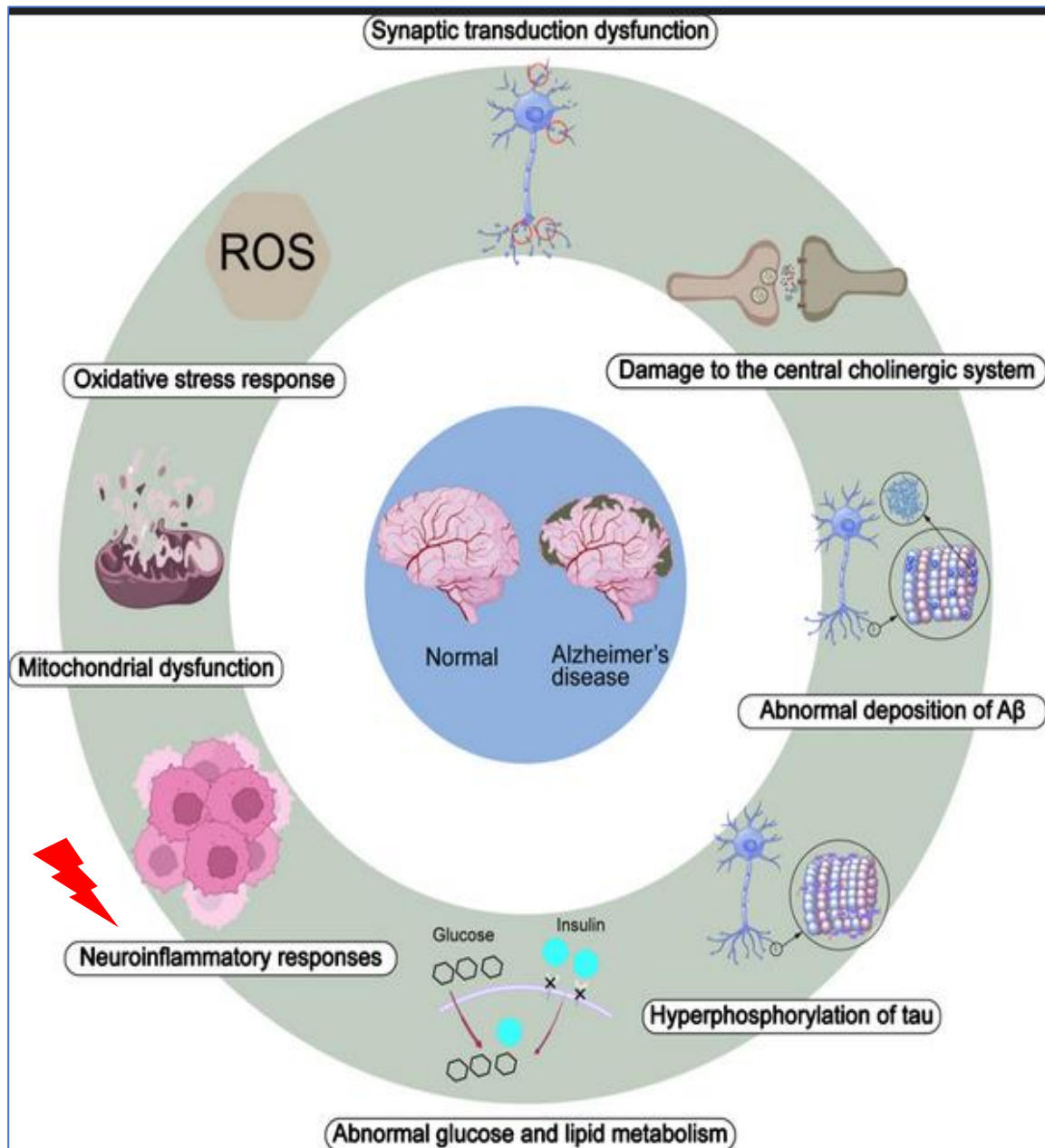
Alzheimer's disease



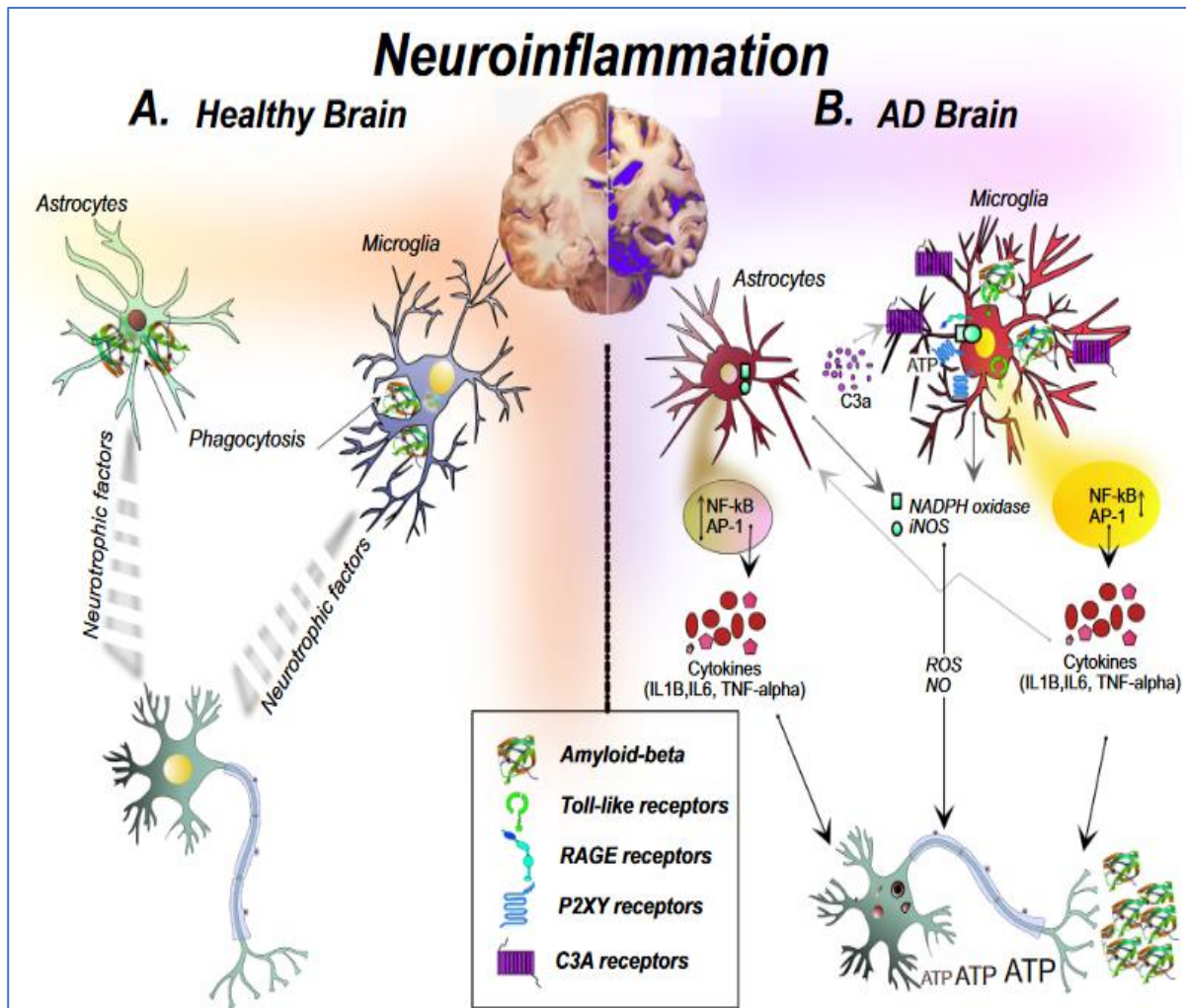


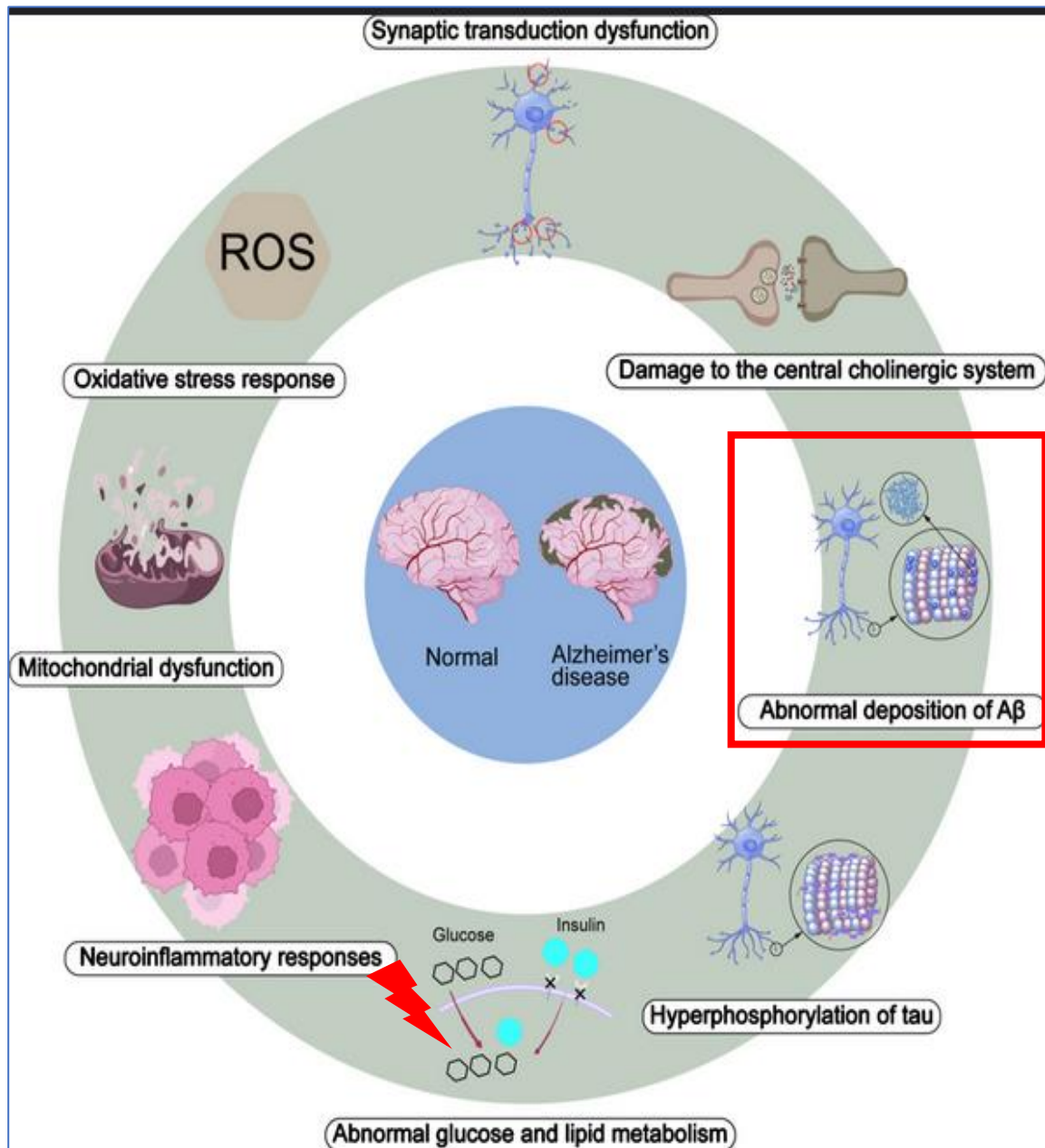
Θεωρία του οξειδωτικού στρες



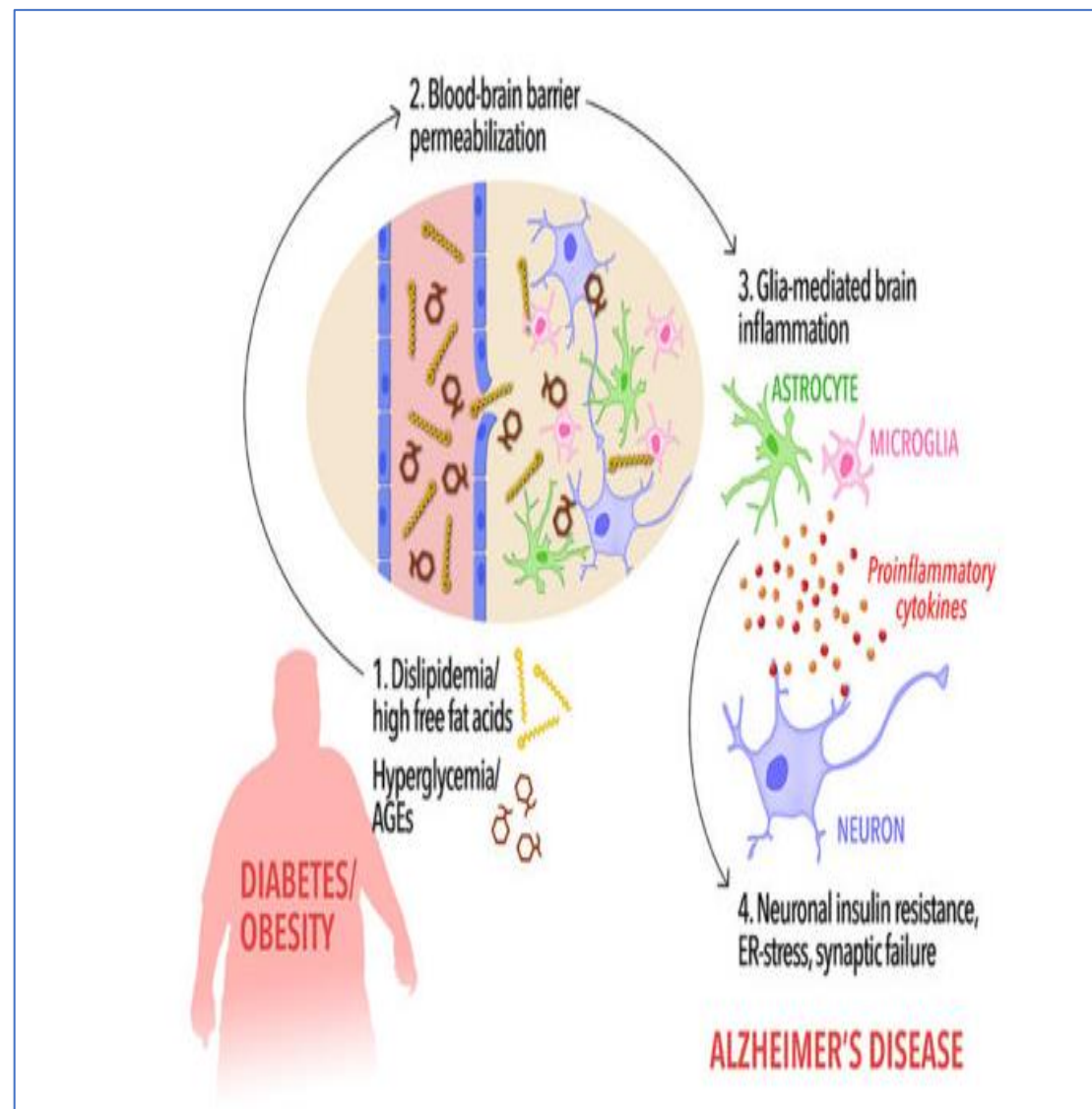


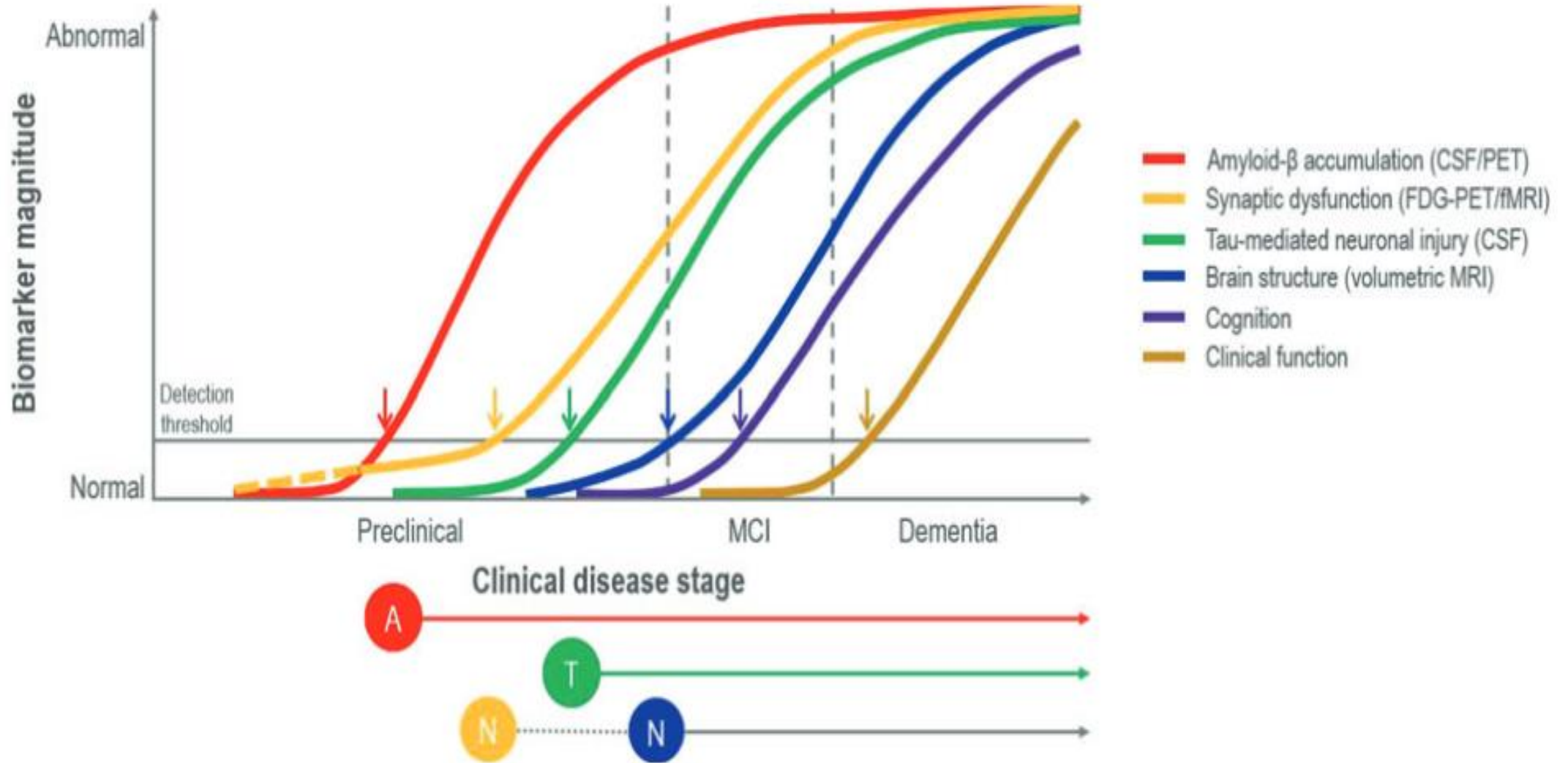
Θεωρία της νευροφλεγμονής





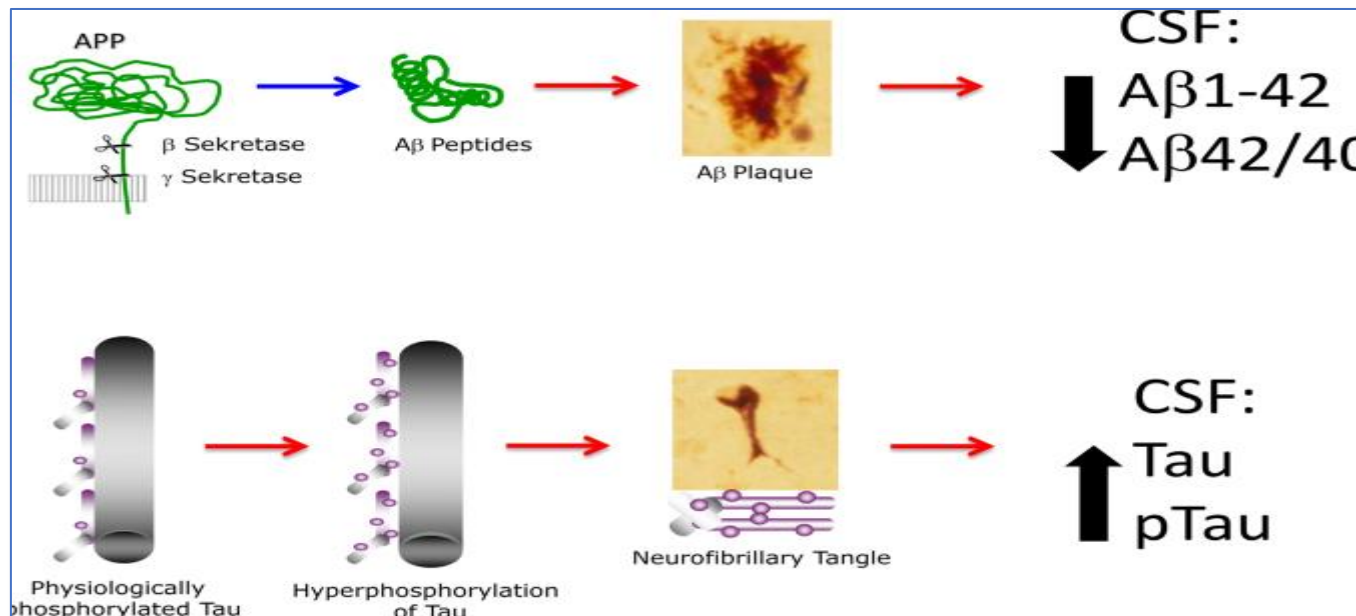
Θεωρία του μεταβολικού συνδρόμου

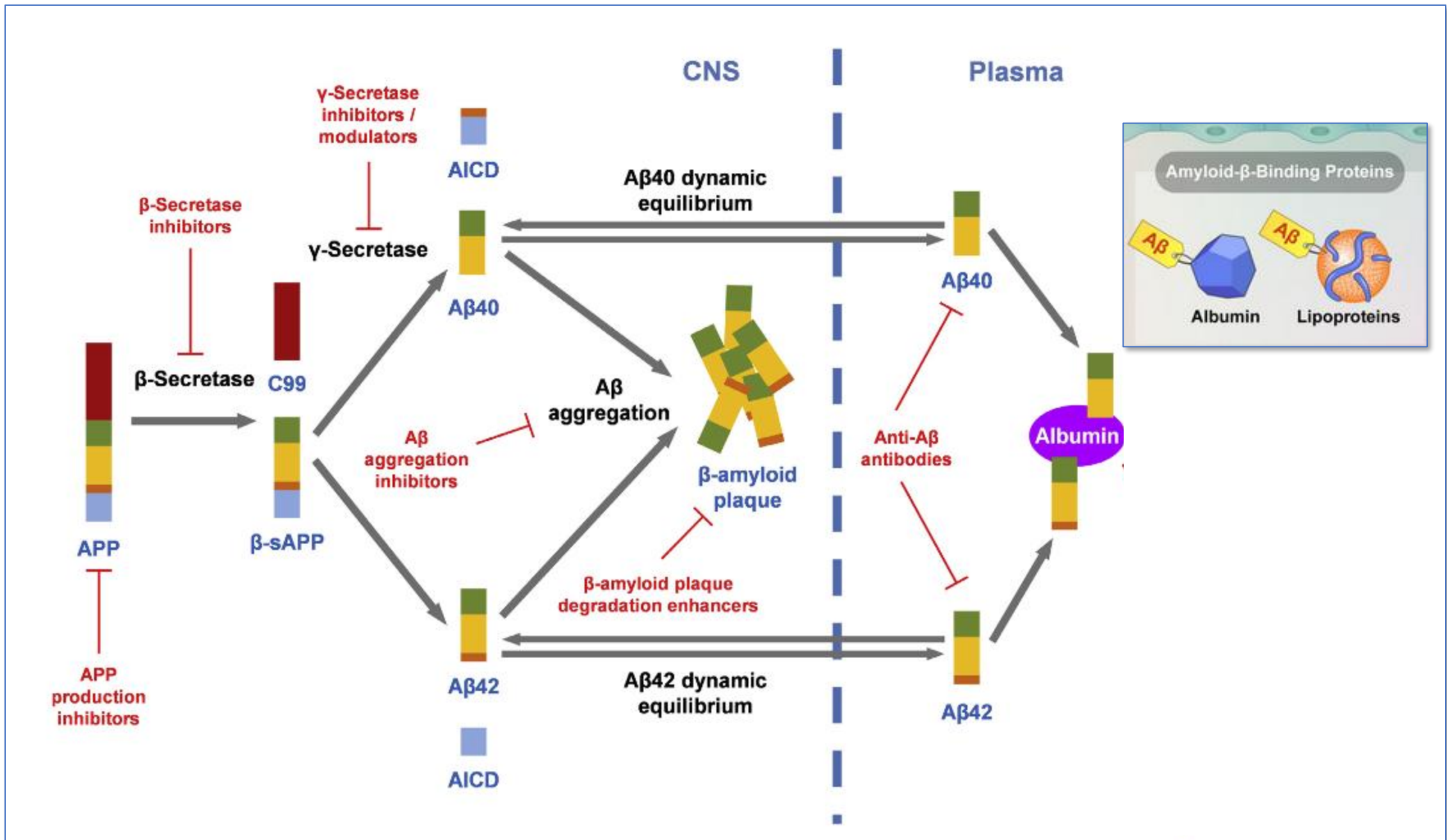


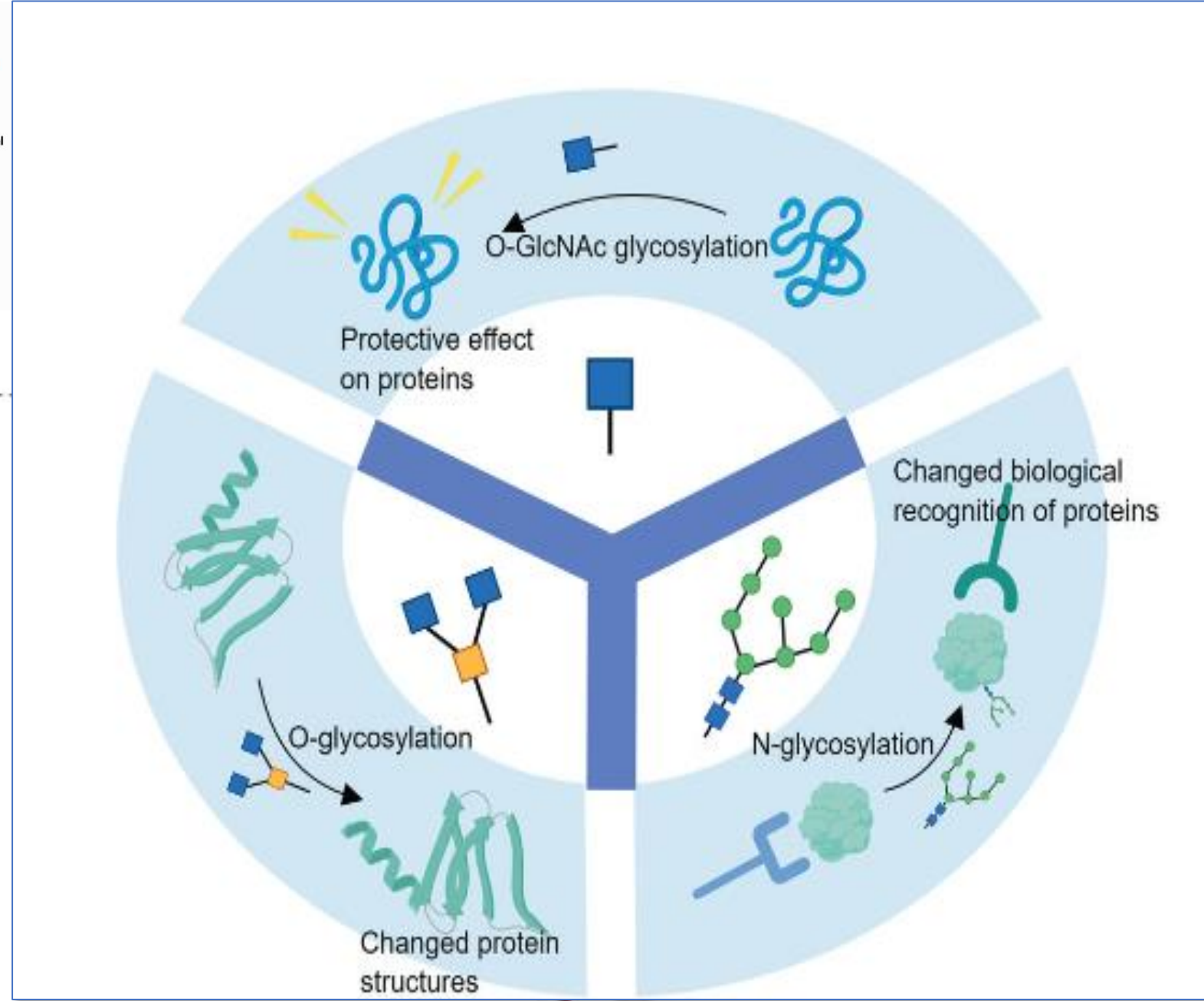
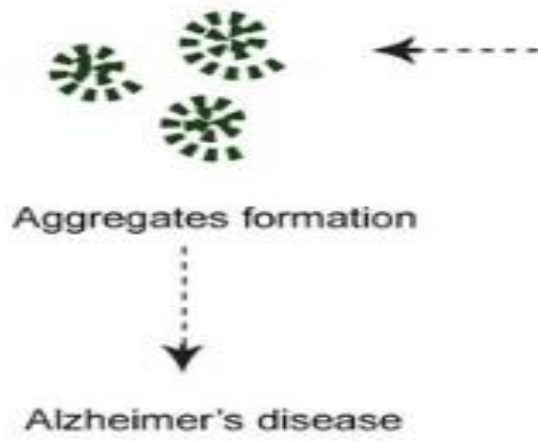
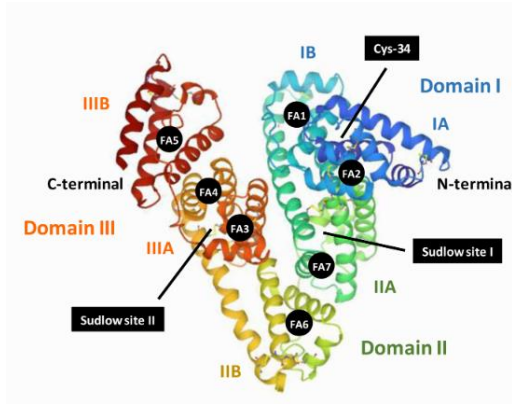


Βιοδείκτες στη Νόσο Alzheimer

Αβ42	Ταυρίνη	Φωσφορυλιωμένη ταυρίνη
<p>Σε N. Alzheimer βρίσκεται σε μειωμένη συγκέντρωση αντικατοπτρίζοντας υψηλή φλοιική εναπόθεση Φτ 70 ± 20 pg/ml ΝΑ < 500 pg/ml</p>	<p>Τείνει να αυξάνεται με την ηλικία > 500 pg/ml στους > 70 Ιδιαίτερη αύξηση σε ΝΑ (> 600 pg/ml)</p>	<p>Συσχετίζεται με τις ενδοκυττάρειες νευροϊνιδιακές μεταβολές</p>

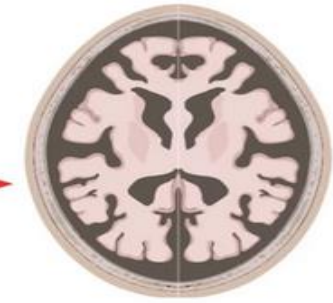




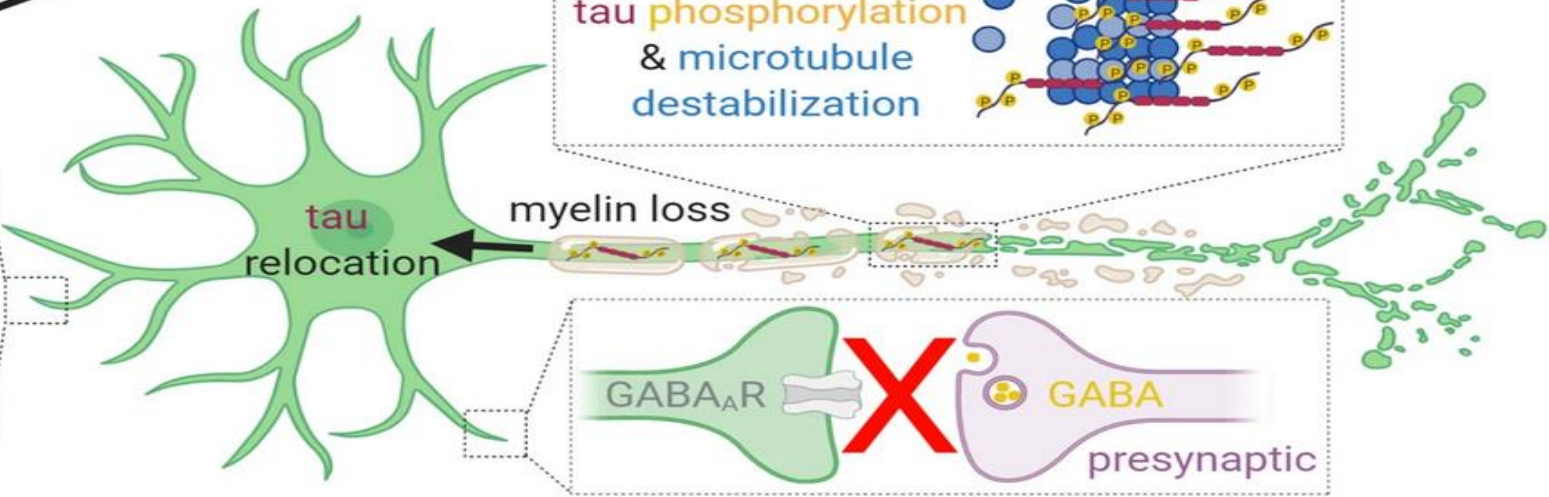
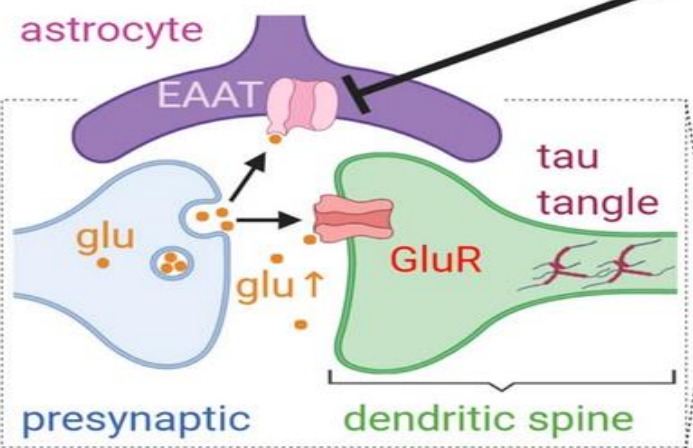
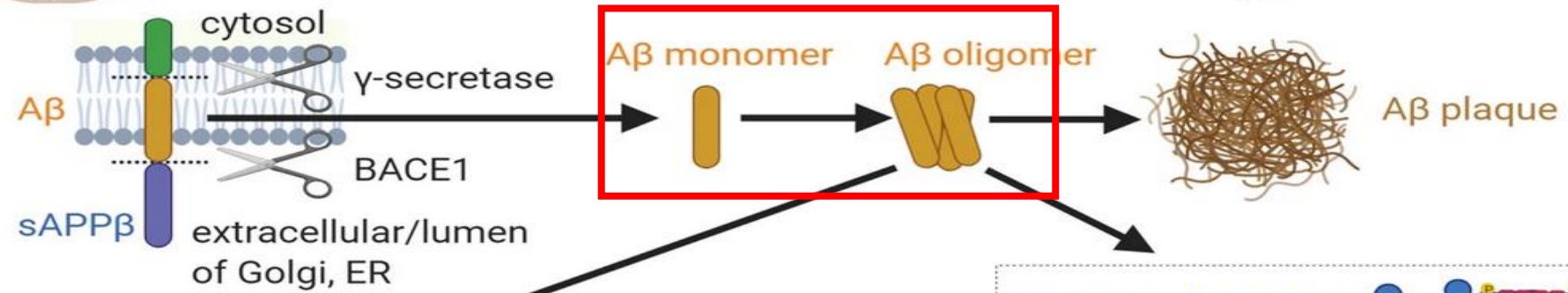


normal cognition

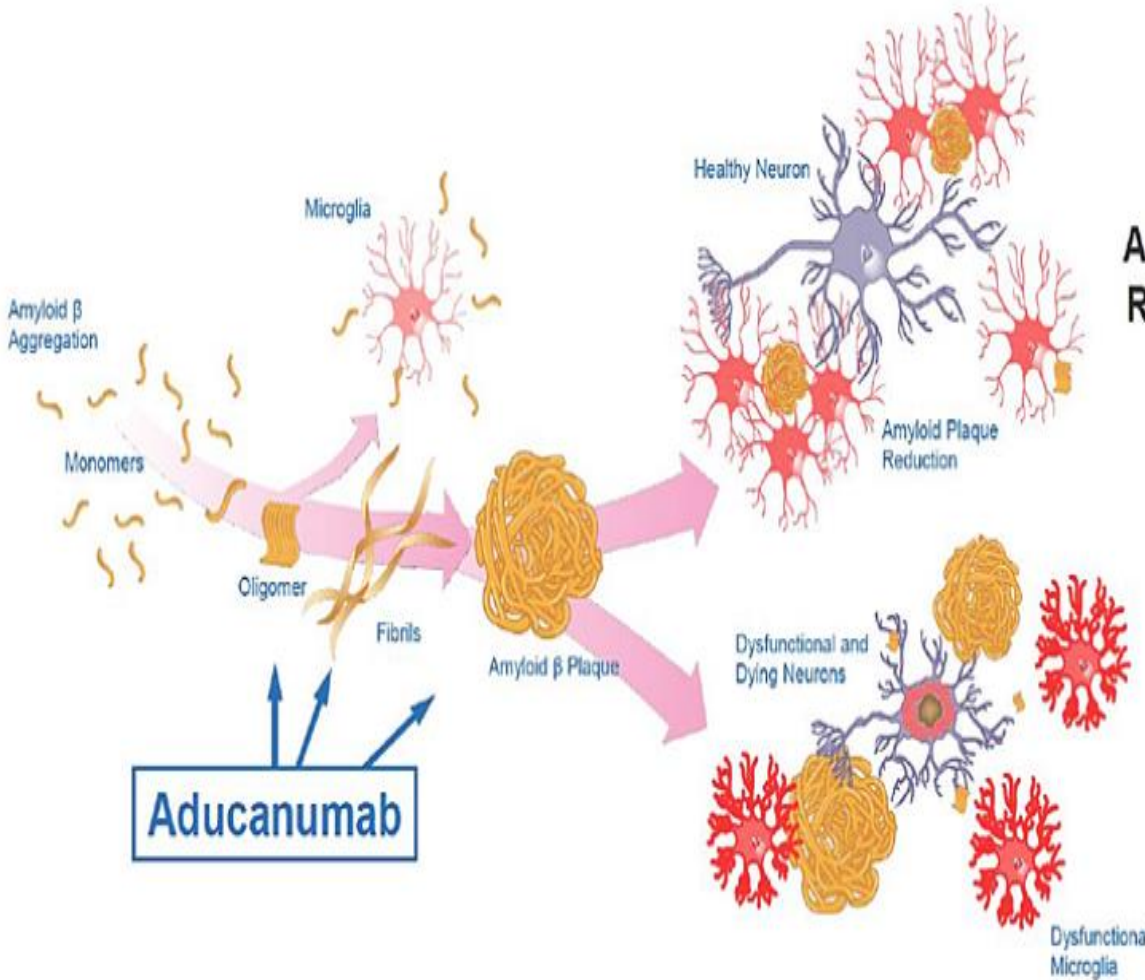
dementia



risk genes (APOE, PSEN1, APP, PICALM, LRP1 etc.)
traumatic brain injury
sleep apnea
diabetes
hypertension
aging



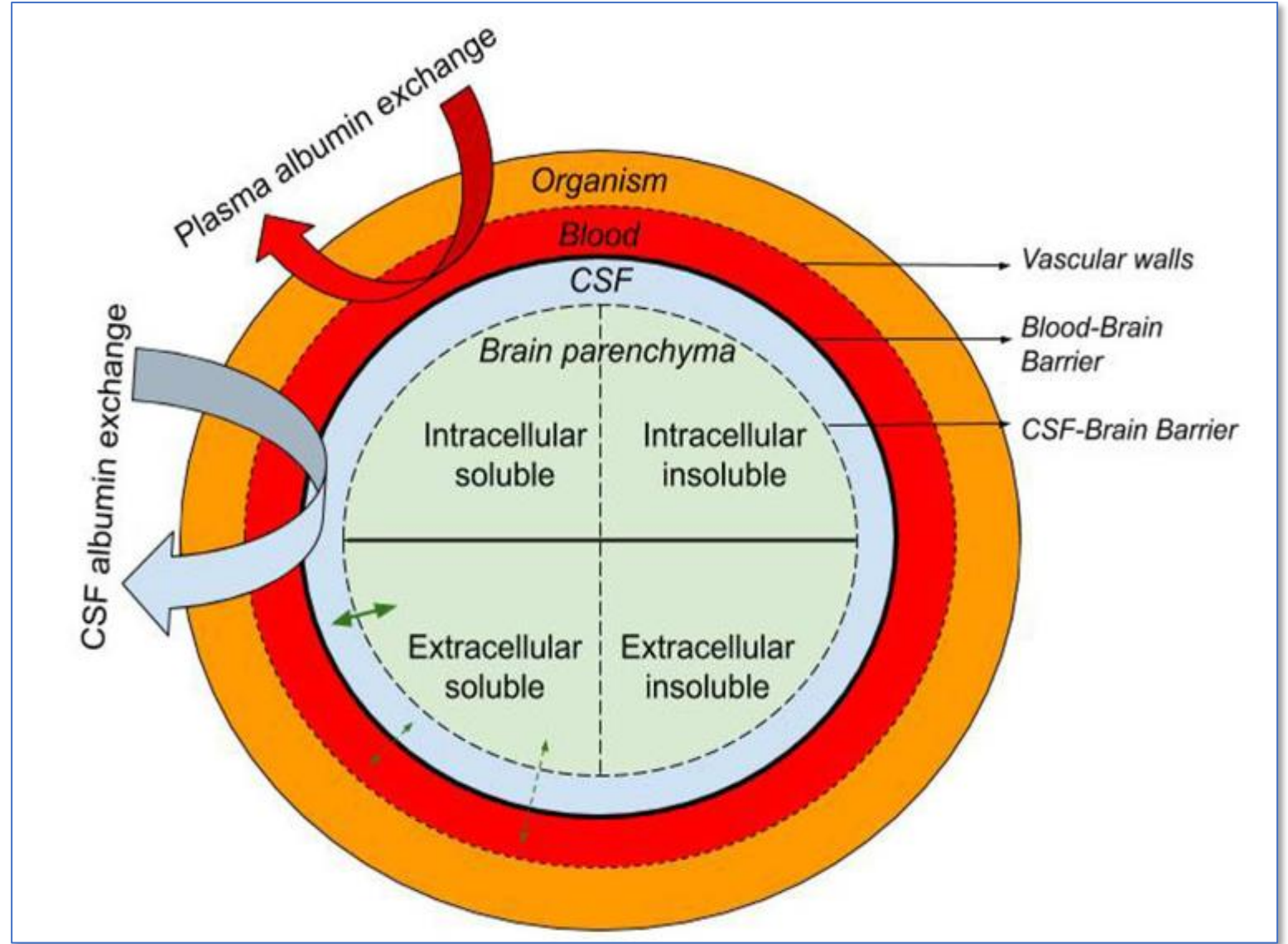
Aducanumab: Targeting Alzheimer's Disease Pathology



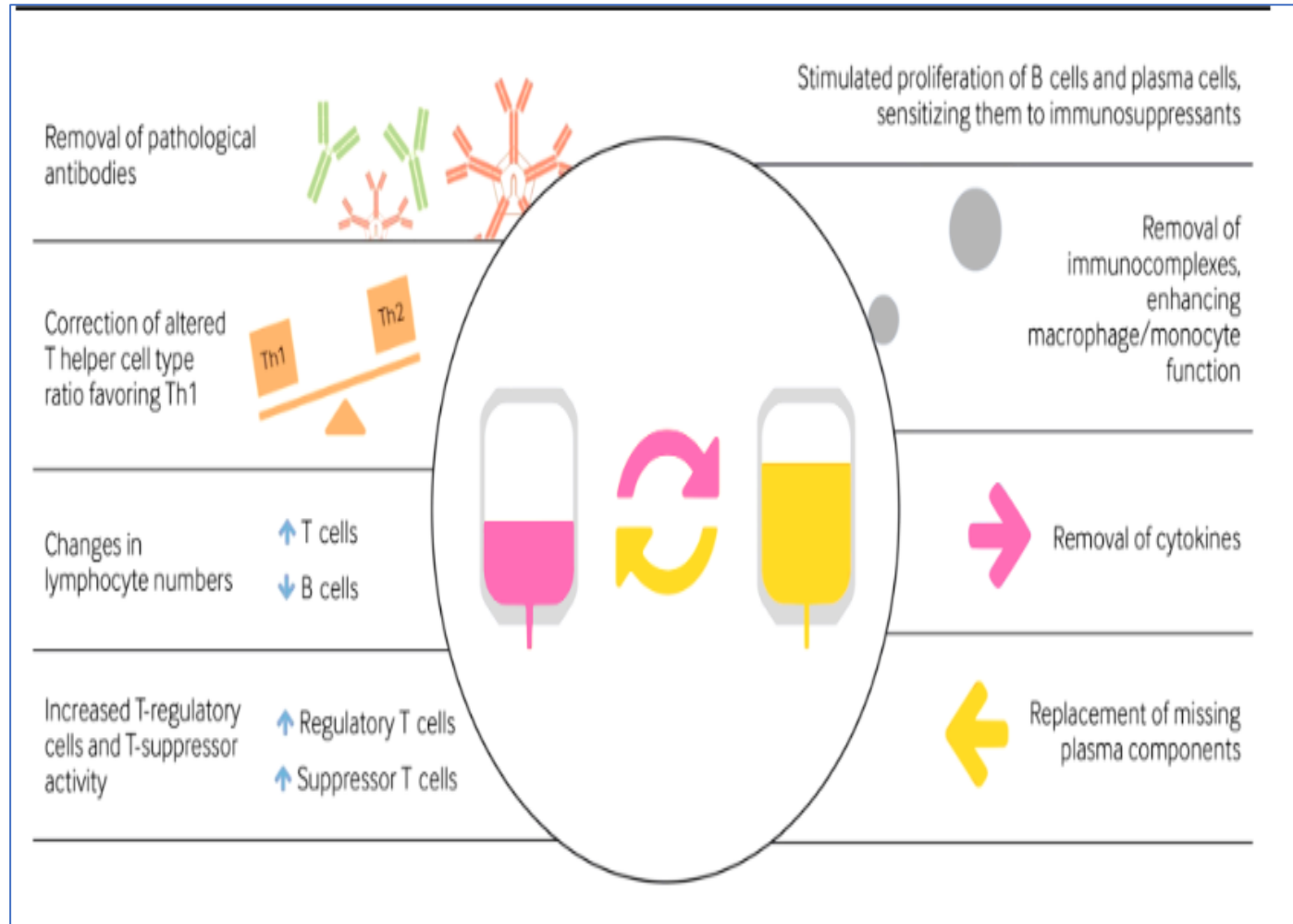
Aducanumab Treatment:
Reduced Progression of
Alzheimer's Disease

No treatment

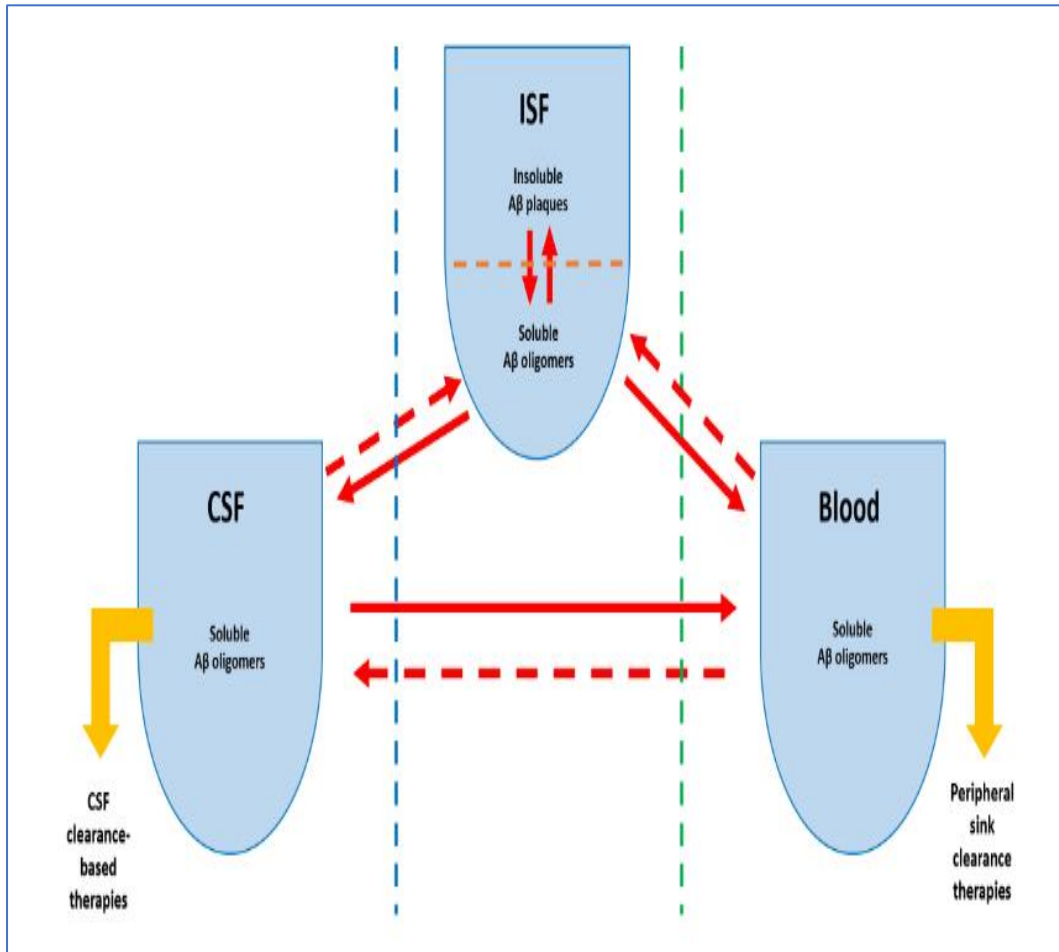




Principles of Therapeutic Apheresis in Neurological Disease

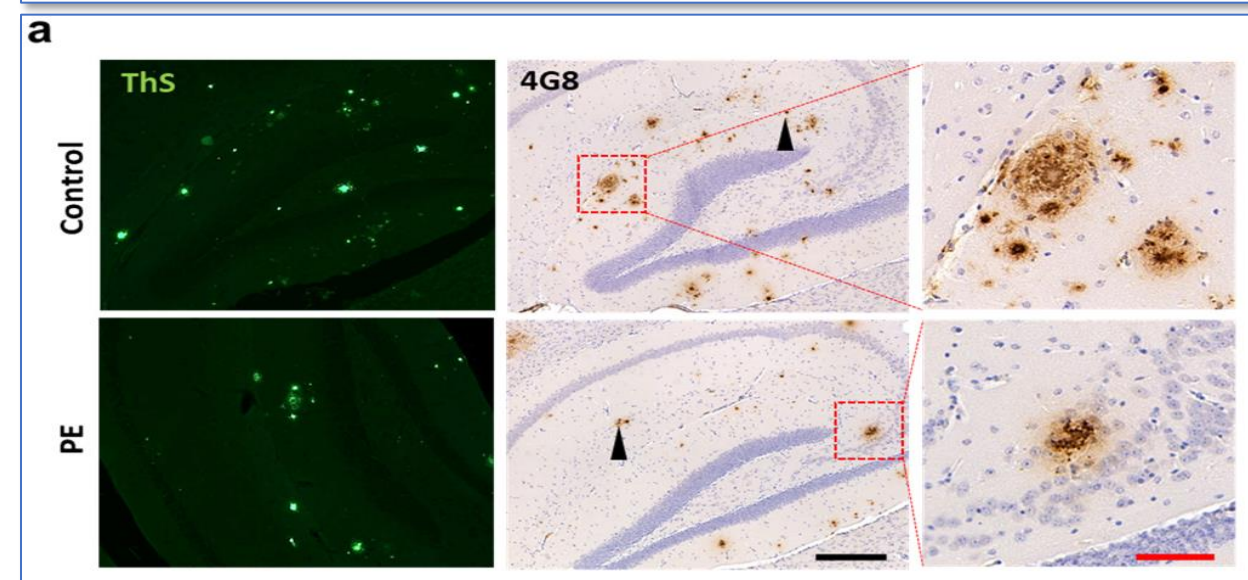
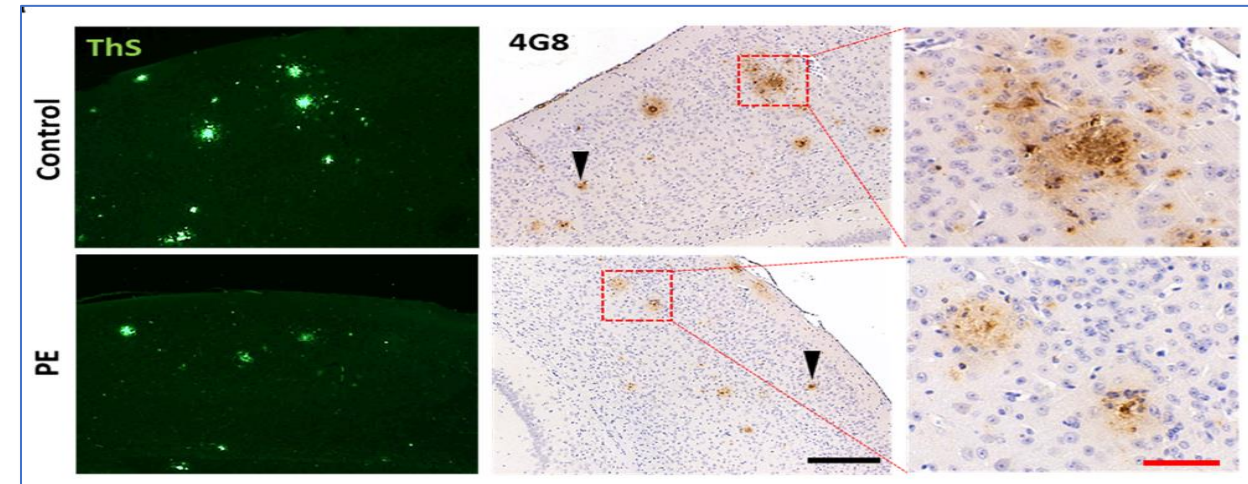
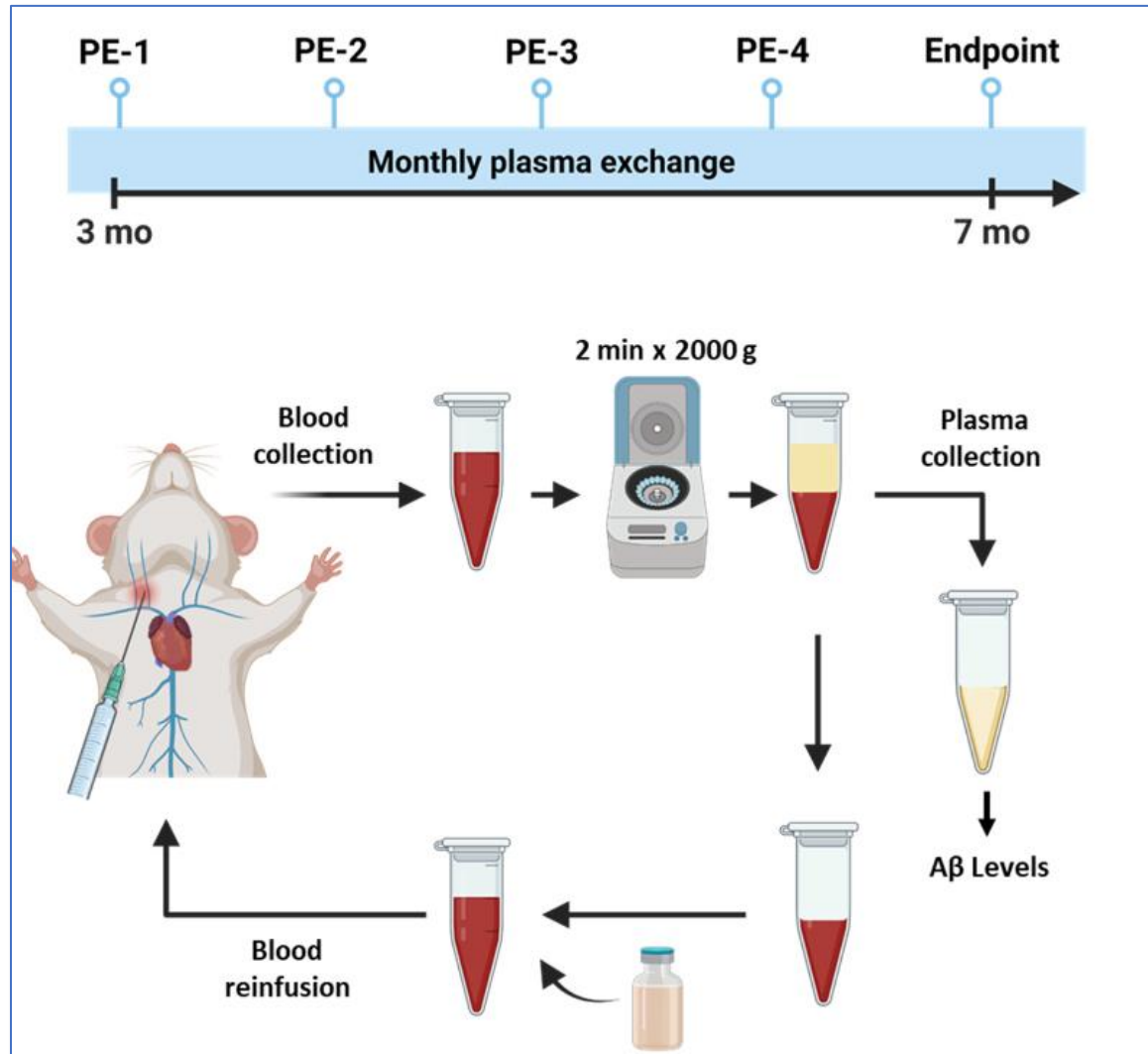


Neurology	Acute Guillain-Barré syndrome	1A	1.0 - 1.5	Daily or every other day	Albumin or Plasma
	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	1B	1.0 - 1.5	2-3/week	Albumin
	Myasthenia gravis	1B	1.0 - 1.5	3-6 treatments, 10-14 days	Albumin
	Polyneuropathy associated with paraproteinemias	1B	1.0 - 1.5	5-6 treatments, 10-14 days	Albumin



- ✓ Τα αυξημένα επίπεδα αμυλοειδούς σχηματίζουν συσσωρεύσεις στον εγκέφαλο
- ✓ Το Αβ42 είναι περισσότερο νευροτοξικό
- ✓ Υπάρχει δυναμική ισορροπία ανάμεσα στην περιφερική και κεντρική συγκέντρωση αμυλοειδούς στο ΕΝΥ – πλάσμα
- ✓ 90% του Αβ συνδέεται με αλβουμίνη
- ✓ Η απομάκρυνση του πλάσματος οδηγεί σε μείωση των επιπέδων στο πλάσμα, μεταβάλλοντας την ισορροπία και στο ΕΝΥ, απομακρύνοντας ουσιαστικά την κυριότερη αιτία της νόσου
- ✓ Η αλβουμίνη που χορηγείται θεραπευτικά, έχει καλύτερη ικανότητα να συνδέει το αμυλοειδές και έχει επιπλέον αντιοξειδωτικές και ανοσοτροποποιητικές ικανότητες.

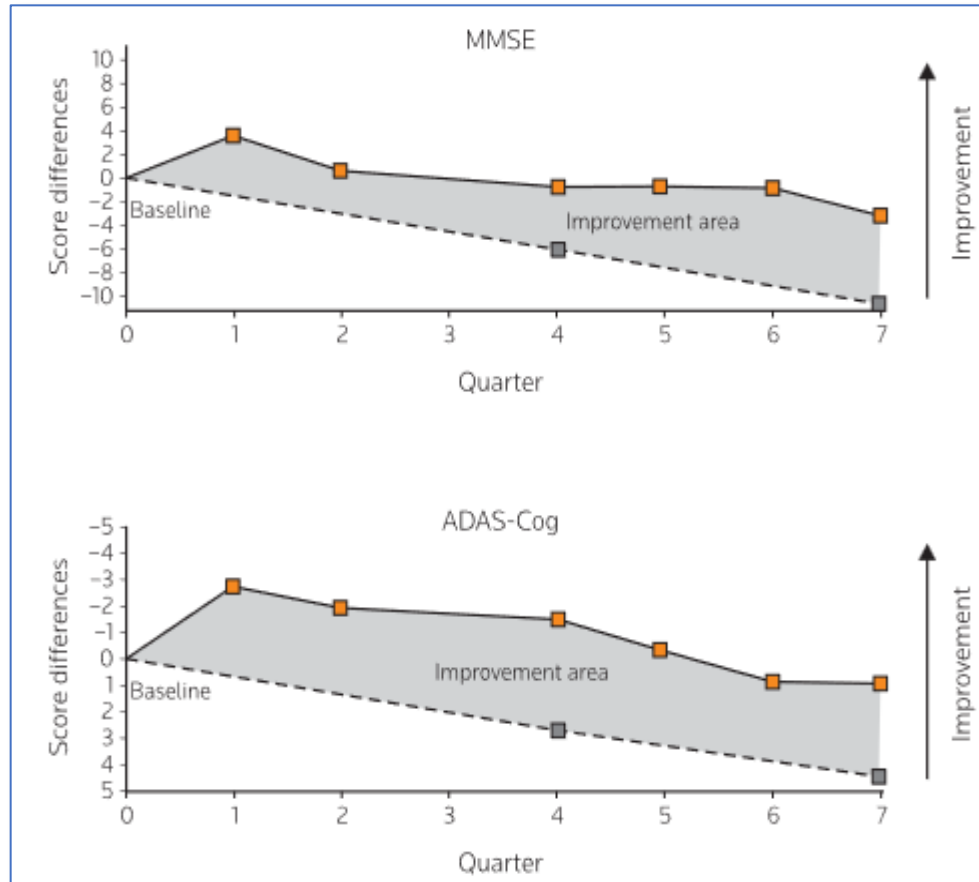
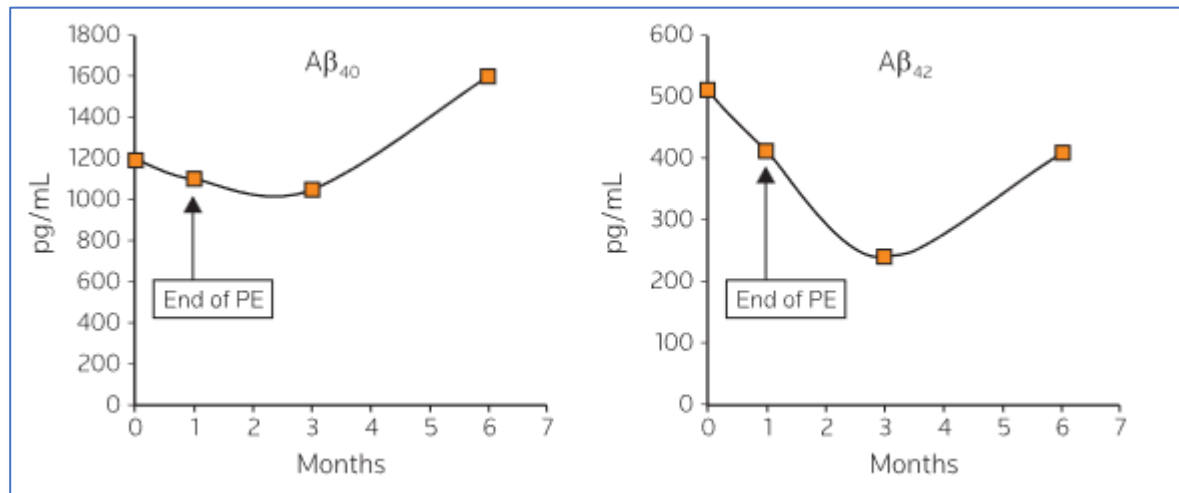
Plasma Exchange Reduces A β Levels in Plasma and Decreases Amyloid Plaques in the Brain in a Mouse Model of Alzheimer's Disease

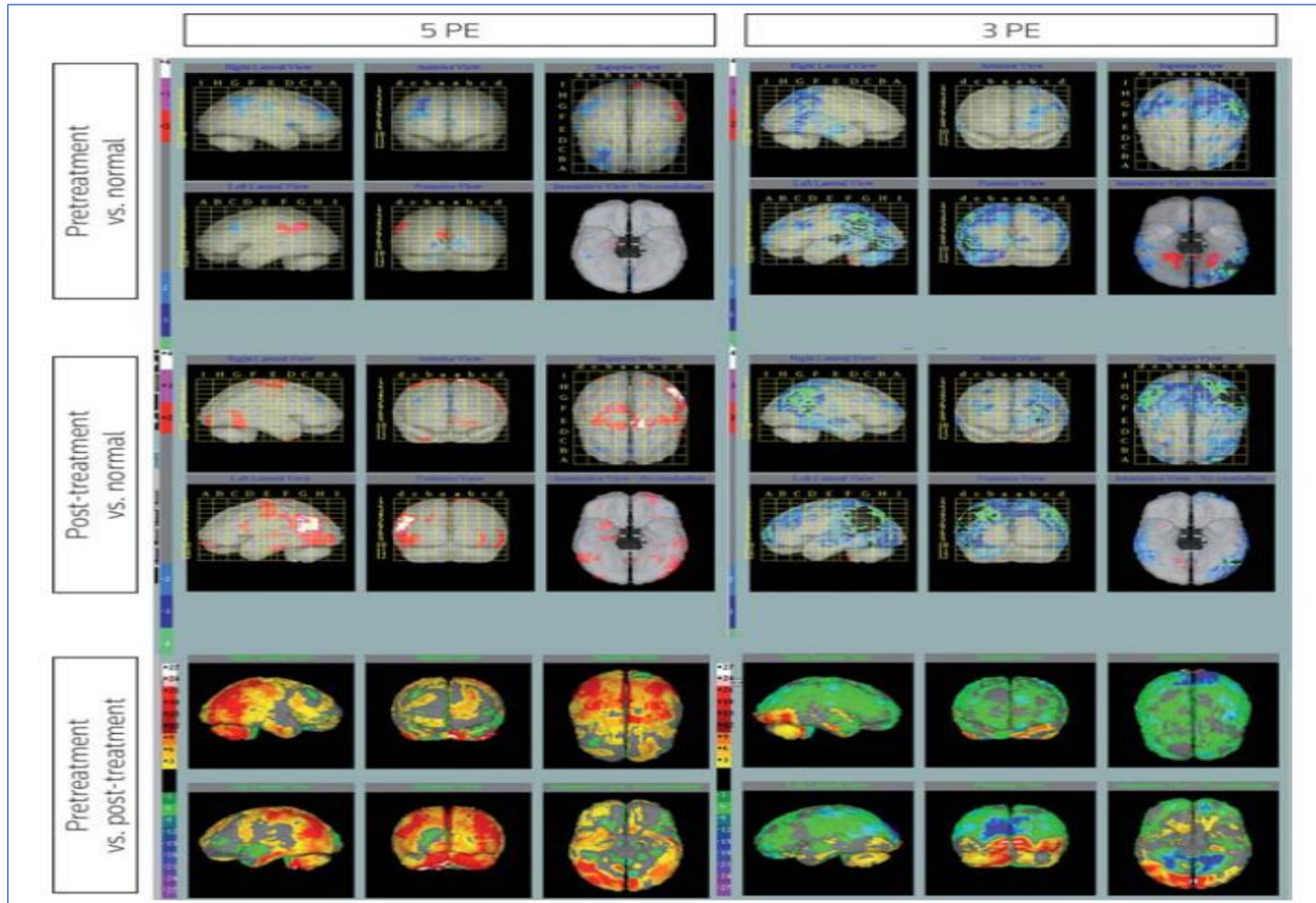
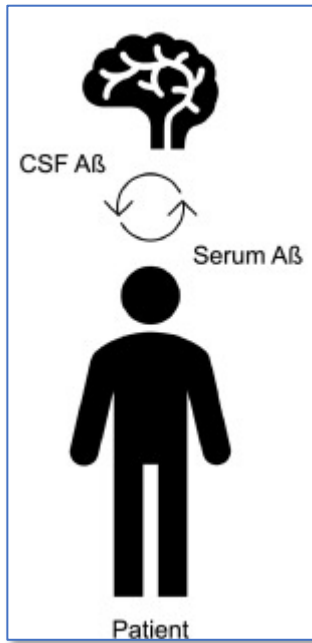
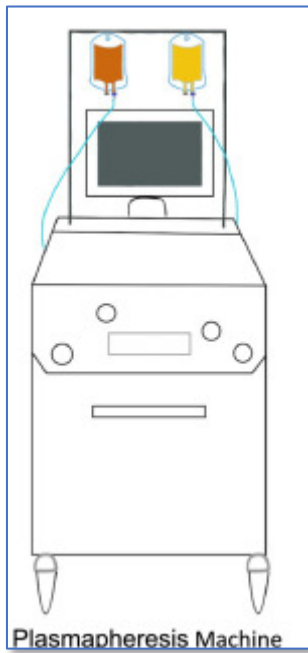


AMYLOID-TARGETED THERAPEUTICS IN ALZHEIMER'S DISEASE: USE OF HUMAN ALBUMIN IN PLASMA EXCHANGE AS A NOVEL APPROACH FOR A β MOBILIZATION

7 ασθενείς με ήπια NA (MMSE 20-24) σε σταθερή αγωγή για 6 μήνες

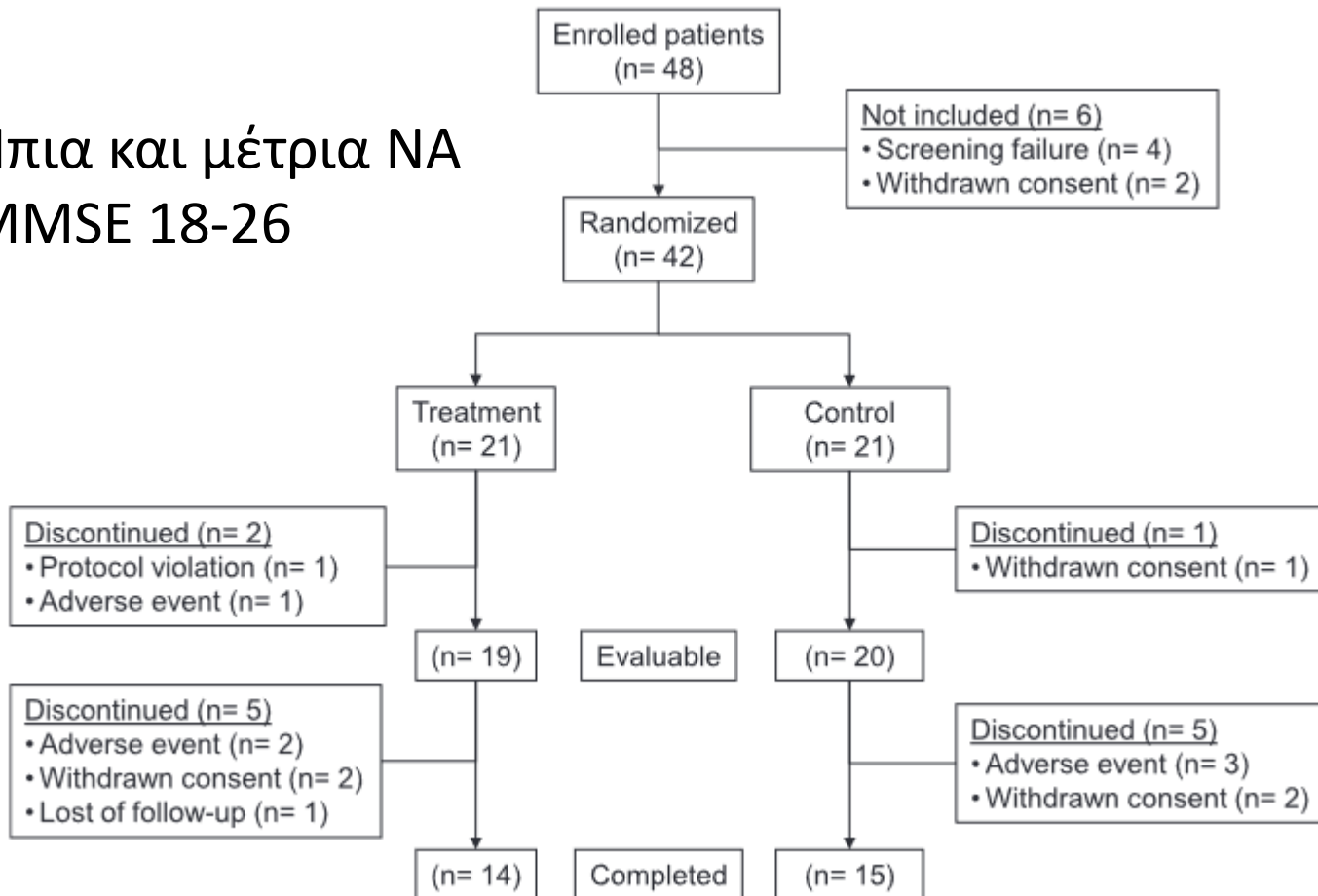
6 ΤΡΕ (δύο φορές την εβδομάδα για 3 εβδομάδες) – παρακολούθηση για 6 μήνες





Efficacy and Safety of Plasma Exchange with 5% Albumin to Modify Cerebrospinal Fluid and Plasma Amyloid- β Concentrations and Cognition Outcomes in Alzheimer's Disease Patients: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial

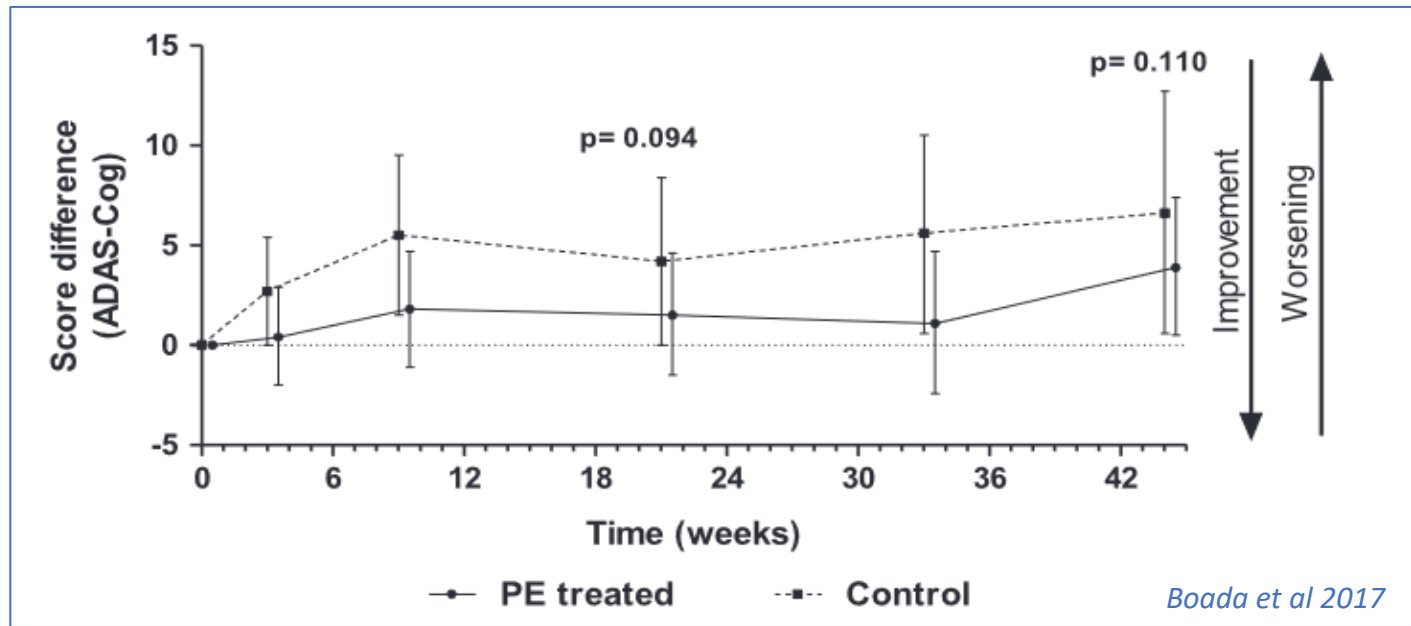
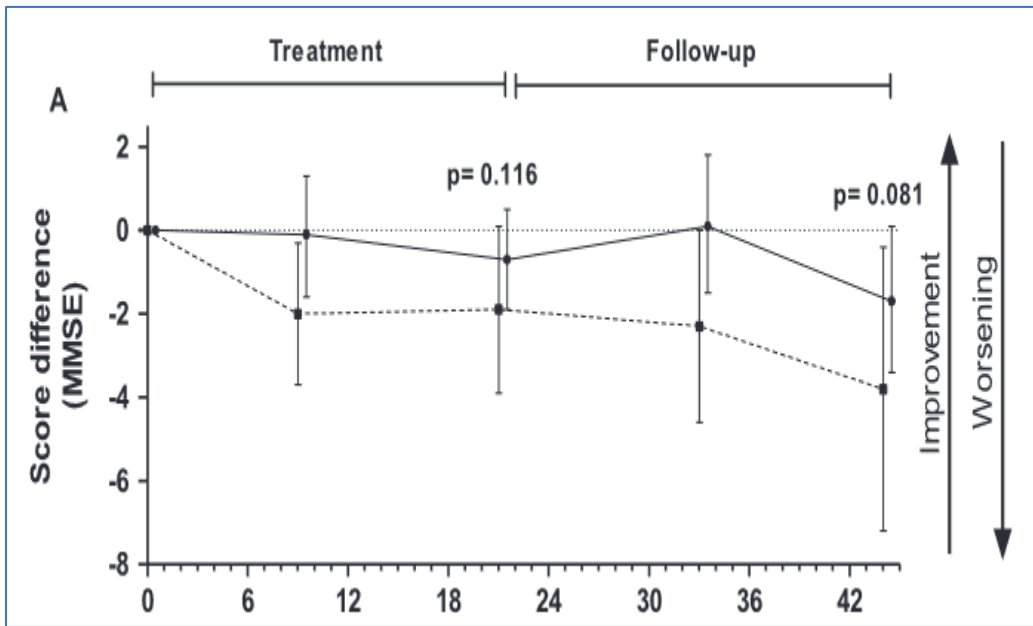
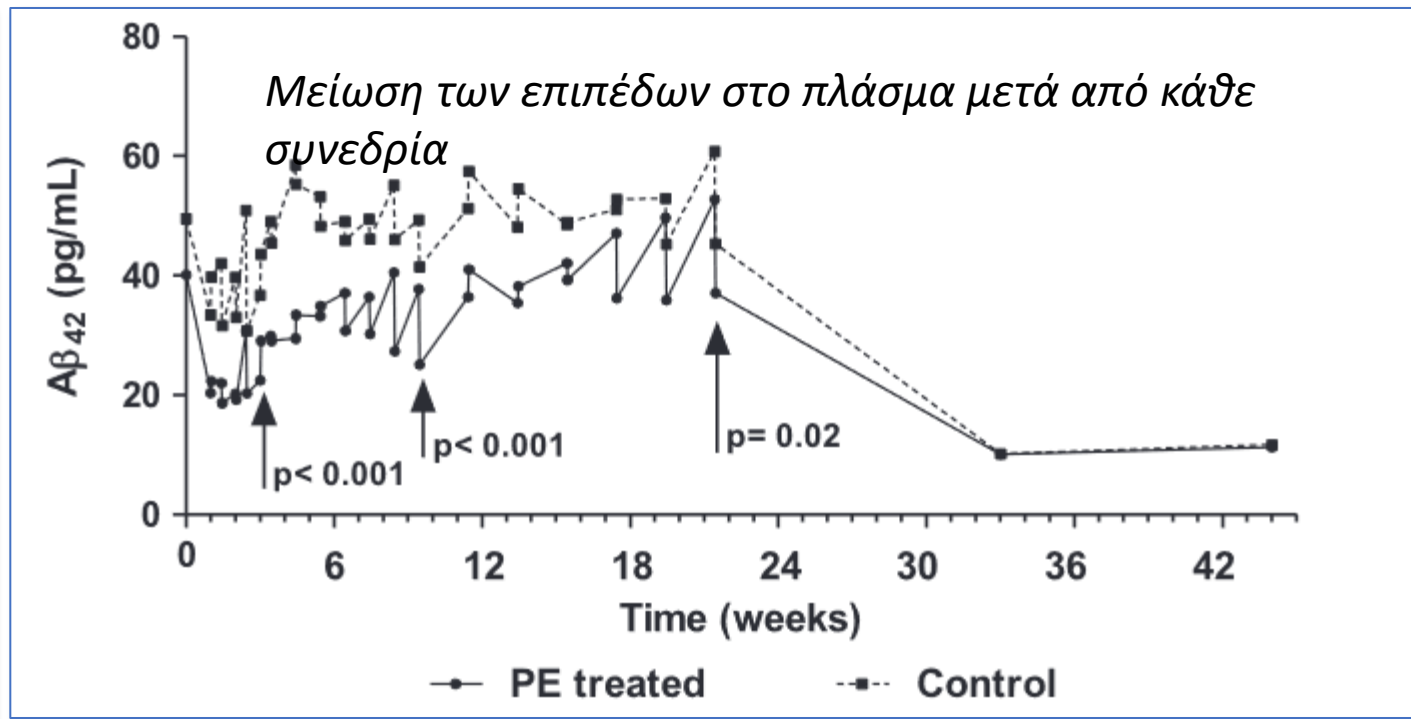
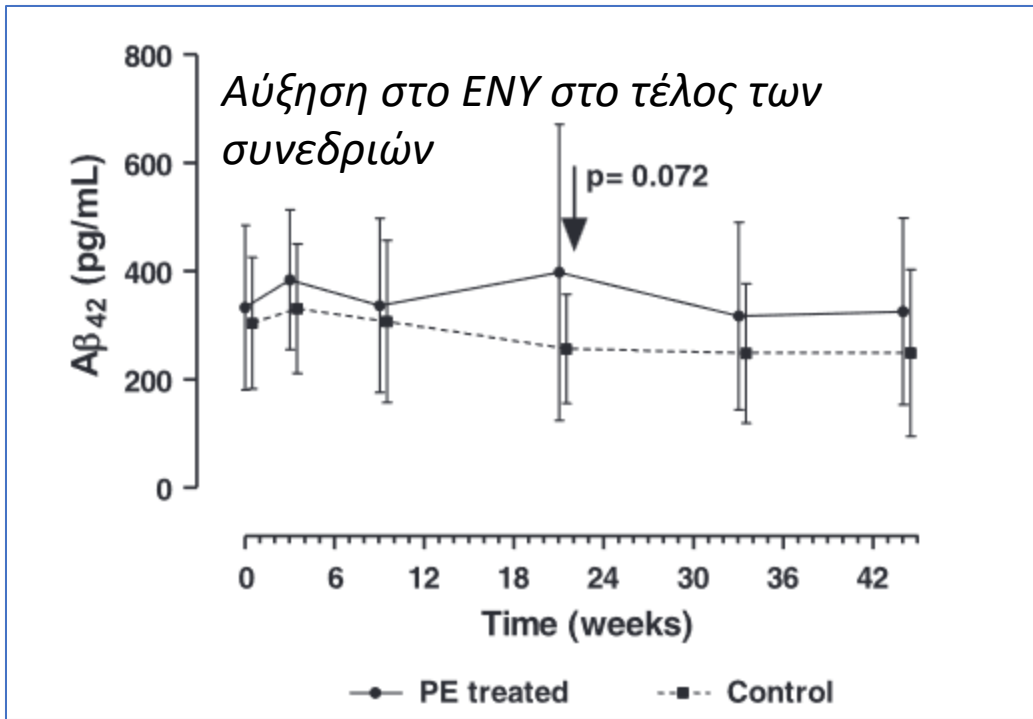
Ήπια και μέτρια ΝΑ
MMSE 18-26



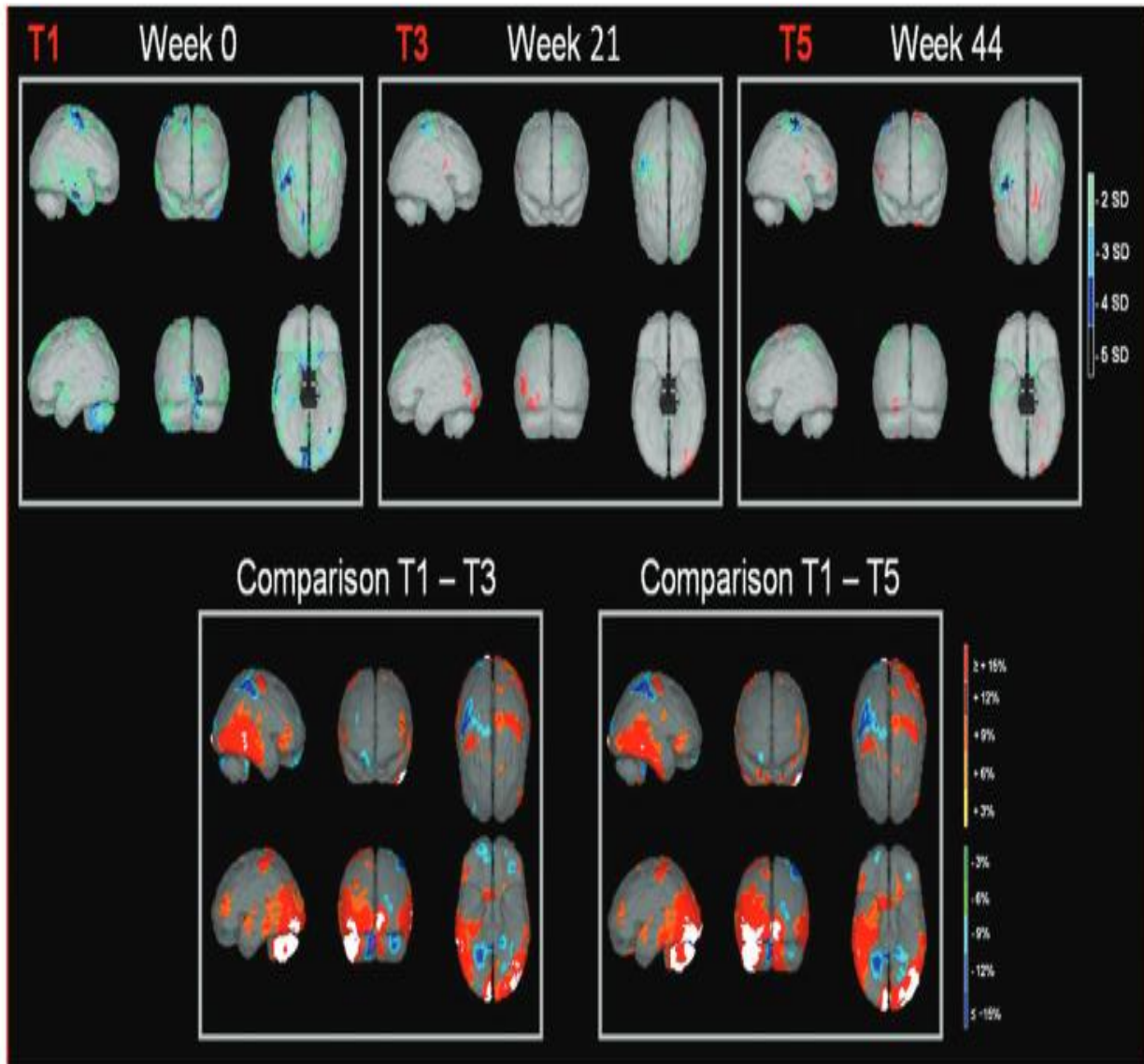
2 συνεδρίες/wk x3
1 συνεδρία/wk x6
1 συνεδρία/2wk x12

✓ Πρωτογενές καταληκτικό σημείο :
Η μεταβολή των επιπέδων Αβ40/Αβ42 στο ΕΝΥ

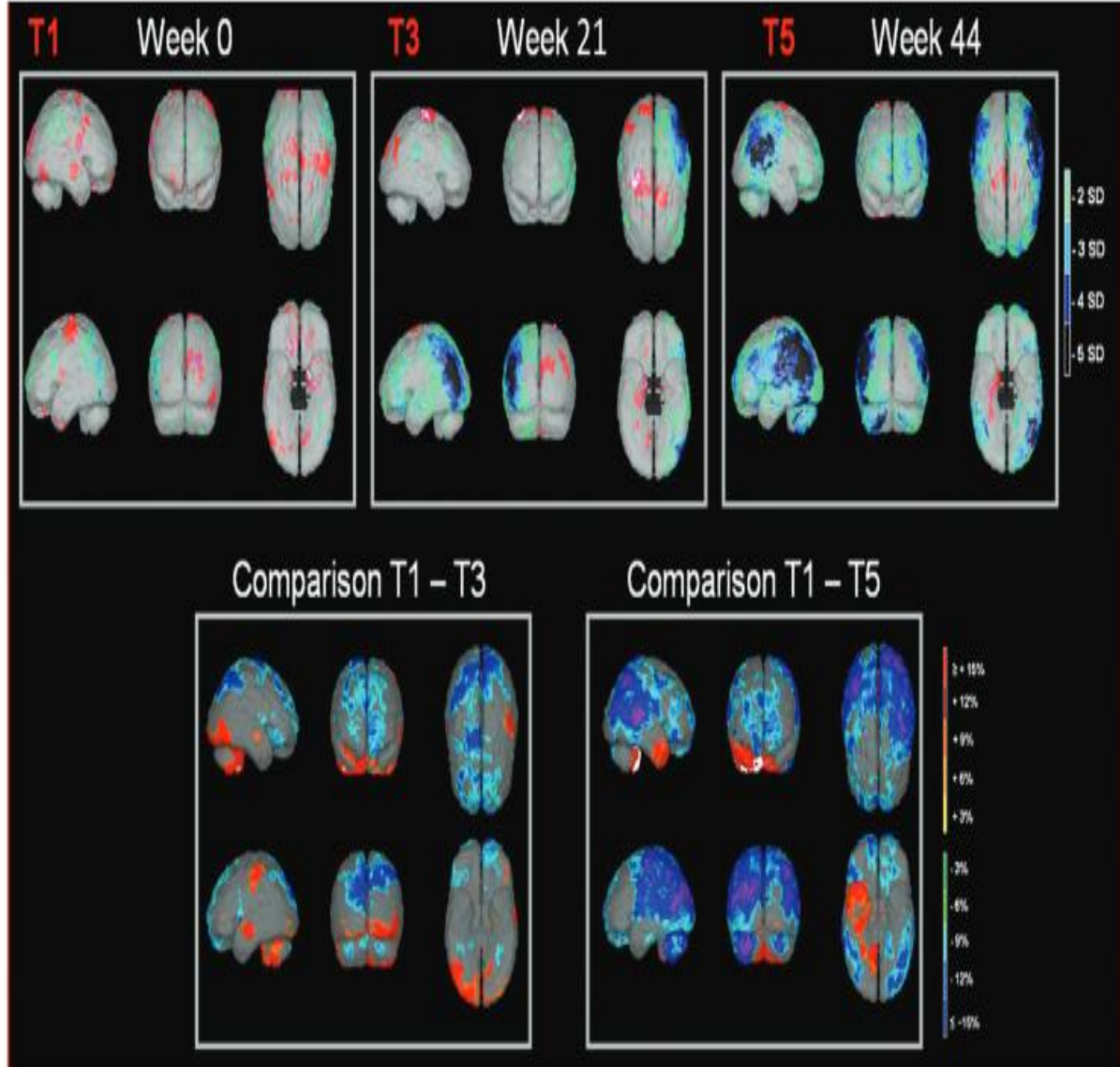
✓ Δευτερογενές καταληκτικό σημείο :
*Η επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες
Μεταβολή των επιπέδων στο πλάσμα
Ασφάλεια , ανεπιθύμητες ενέργειες*



PE-treated



Control



	Ασθενείς με ΤΡΕ(19)	Control(20)
Ανεπιθύμητες ενέργειες	94,7% $p < 0,05$	70%
Επιπλοκές που σχετίστηκαν με τη θεραπεία	36,8% $p < 0,05$	5%
Μέτριες ή σοβαρές ανεπιθύμητες	47%	35%
Μέτριες ή σοβαρές που σχετίστηκαν με τη θεραπεία	15,8%	0
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	15,8%	10%
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με τη θεραπεία	5,3%	0
Θάνατος	5,3%(1)	0
<p>Λοιμώξεις 55,6% vs 28,6%</p> <p>Ψυχιατρικά συμπτώματα 50% vs 35,7%</p>		

Plasma exchange for Alzheimer's disease Management by Albumin Replacement (AMBAR) trial: Study design and progress

AMBAR[®] CLINICAL TRIAL DESIGN

International, multicenter, randomized, placebo-controlled and double-blind



Carried out in
41 hospitals
(22 in U.S. and
19 in Spain)



496 patients
between 55 and
85 years old, with
mild or moderate
Alzheimer's
MMSE 18-26

Μέσος χρόνος διάγνωσης 2,4 χρόνια



Designed to evaluate
the efficacy of
plasma exchange
using different
replacement volumes
and concentrations of
albumin



The patients were
randomized into
three treatment
groups and a control
group



(A)



(B)

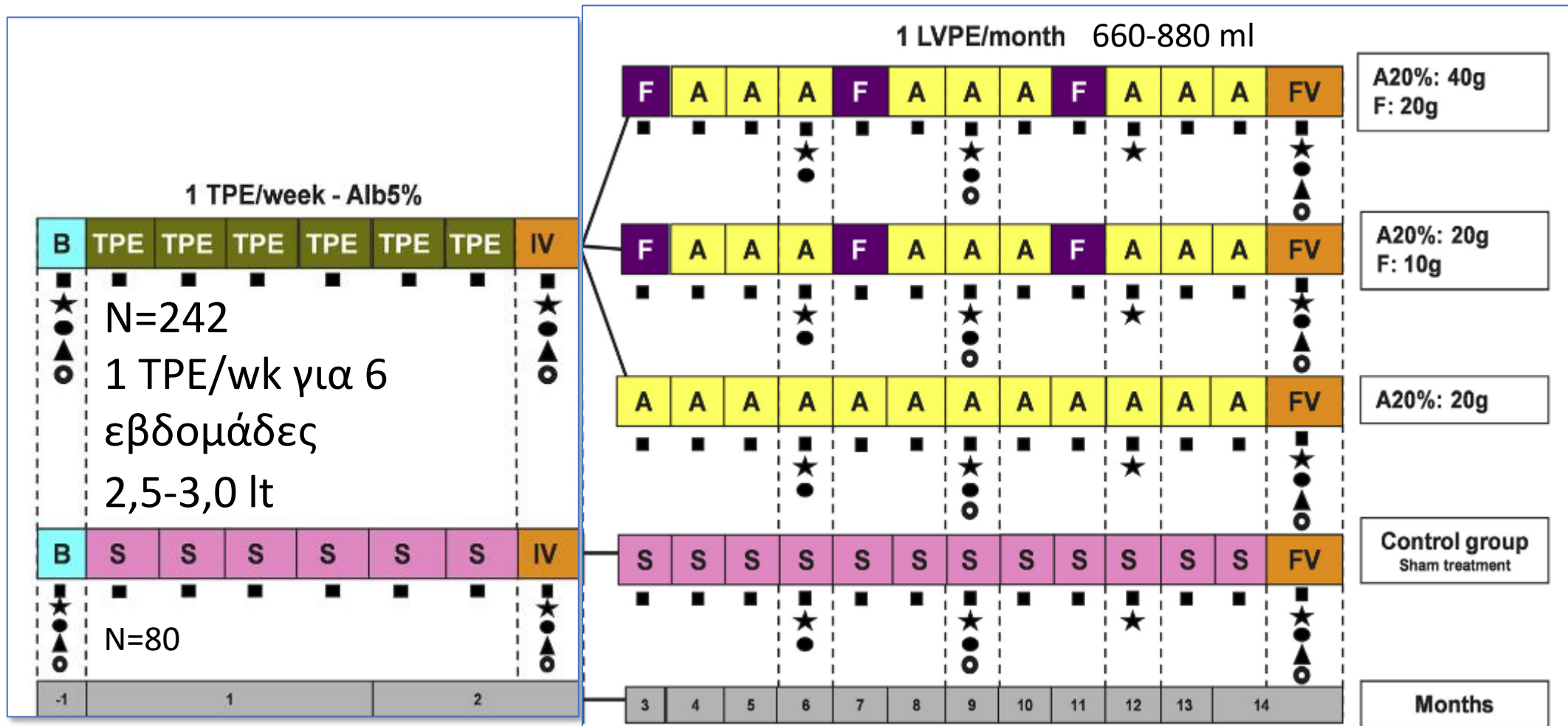


(C)



(D)

Plasma exchange for Alzheimer's disease Management by Albumin Replacement (AMBAR) trial: Study design and progress



1 TPE/wk – HA 5%

1 LVPE/m 660-880ml

Table 3. Characteristics of therapeutic approaches with low volume plasma exchange in various pathologies.

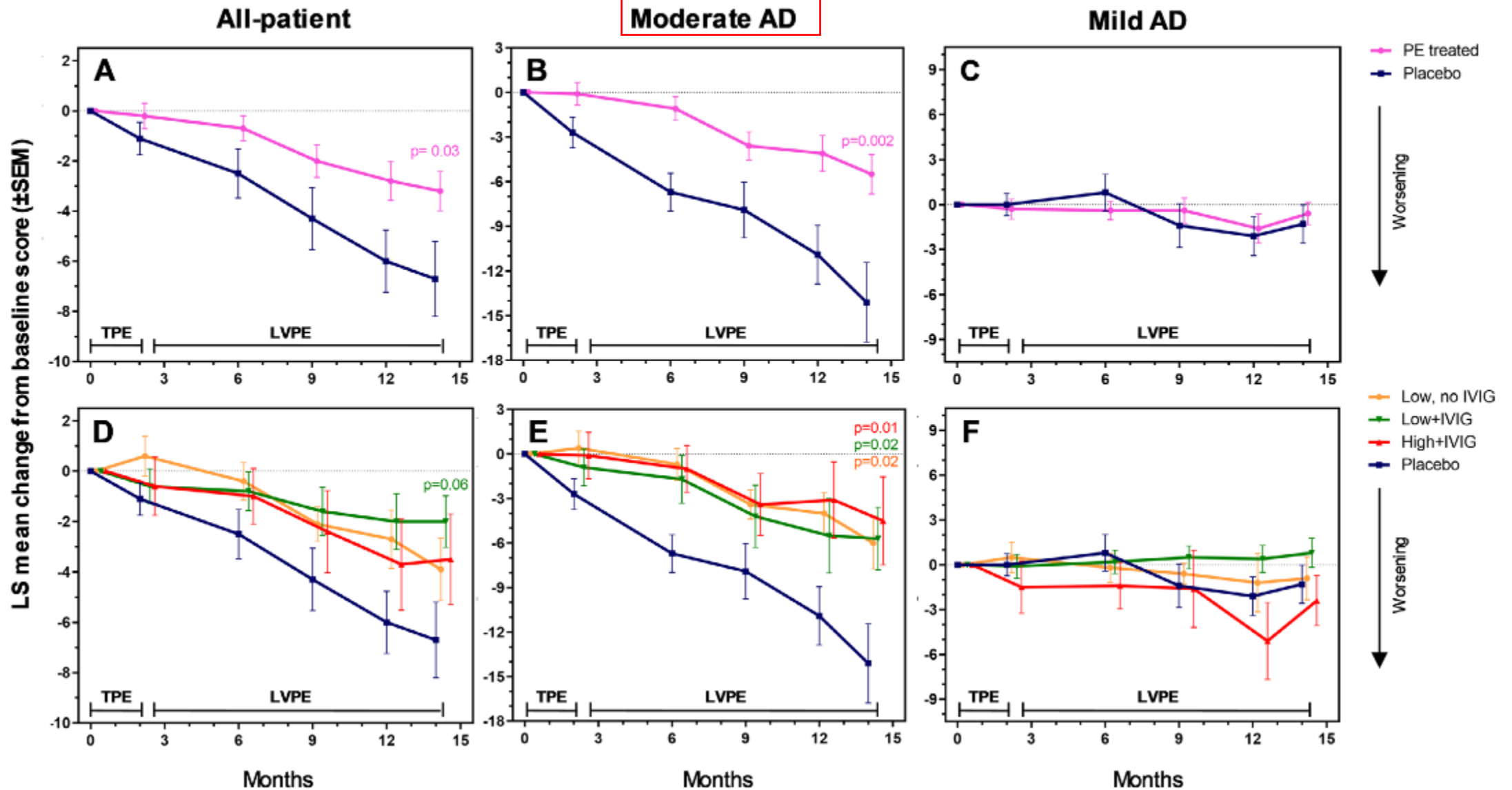
SPECIALTY	CONDITION	VOLUME TREATED; FREQUENCY OR DURATION	RESULTS
Hematology	Autoimmune hemolytic anemia (50 patients)	Not specified	Improved fetal survival in Rhesus disease ²⁸
Neurology	Guillain Barré syndrome (6 patients)	Average 1985 mL/ session 2 - 3 procedures every other day Total 4-5-5 L	Immune complexes; their level was clearly reduced by PE and clinical results correlated with this removal ²⁹
	Guillain Barré syndrome (25 patients treated with LVPE versus 25 historic nontreated controls)	700 - 1050 mL daily Till progression improved	The group treated with LVPE improved significantly over the historic group not subjected to LVPE ³⁰
	Guillain Barré syndrome (477 patients treated with TPE, LVPE or standard regimens of treatment with IVIG)	600 mL daily Daily for 10 - 14 days Total 6 - 8.4 L	LVPE has equal efficacy as TPE and IVIG and hence can be used as a safe and less expensive alternative for the treatment of Guillain Barré syndrome ³¹
	Guillain Barré syndrome (173 patients requiring mechanical ventilation) treated with TPE, LVPE or IVIG	Estimated 250 - 280 mL daily for 10 - 15 days Total 2.5 - 4.2L	No differences observed for the duration of mechanical ventilation, or clinical outcomes among TPE, LVPE or IVIG treatment groups ³²
	Guillain Barré syndrome (30 patients) prospective versus control patients	350 - 490 mL plasma daily	LVPE improved clinical grades and shortened the recovery time ²⁴
	Guillain Barré syndrome (47 patients) retrospective study	Not specified	LVPE is equally effective as TPE or treatment with IVIG in the treatment of GBS and has less adverse effects than TPE ³³
	Guillain Barré syndrome (30 patients) non-randomized, single arm, interventional trial; LVPE; replacement with FFP and saline	1000 mL daily plasma replacement 8 days Total 7.7 - 12.25 L	LVPE seems a safe and feasible alternative treatment to standard TPE or IVIG for Guillain Barré syndrome ²²
	Neuromyelitis optica: (24 patients) retrospective study; LVPE replacement with FFP	1500 mL (approx.) 5 sessions over 10 days Total 7.9 L	Significant clinical improvement was observed in 79% of patients (n = 19) after 6 months ³⁴
	Myasthenia gravis crisis (11 patients) retrospective study	854 mL/day 6.5 sessions Total 5.5 L	Patients showed a good response to LVPE ³⁵
	Myasthenia gravis crisis 23 episodes in 22 patients	8-10 mL/kg; maximum 500 mL 5 cycles of 2 sittings on alternate days.	LVPE and IVIG were equally effective in the stabilization of the disease ³⁶
	Multiple sclerosis (1 case) LVPE + special filter, replacement with saline	1500 mL 7 sessions over 6 months Total 10.5 L	Vestibular and ocular motor function improved. LVPE might be effective therapeutic option for steroid resistant MS. ³⁷

AMBAR[®] CLINICAL TRIAL DESIGN

TPE	LVPE		
	Low Ablumin	Low albumin + IVIG	High albumin+IVIG
6wk	12m	12m	12m
X1/wk	X1/m	X1/m	X1/m
2500-3000ml	690-880ml	690-880ml	690-880ml
HA 5% (125-150gr)	20gr	20gr	40gr
Όχι IVIG	Όχι IVIG	IVIG 10 gr κάθε 4 μήνες	IVIG 20 gr κάθε 4 μήνες
Αναβολή της συνεδρίας αν INR >1,5 ή ινωδογόνο < 1gr/l			

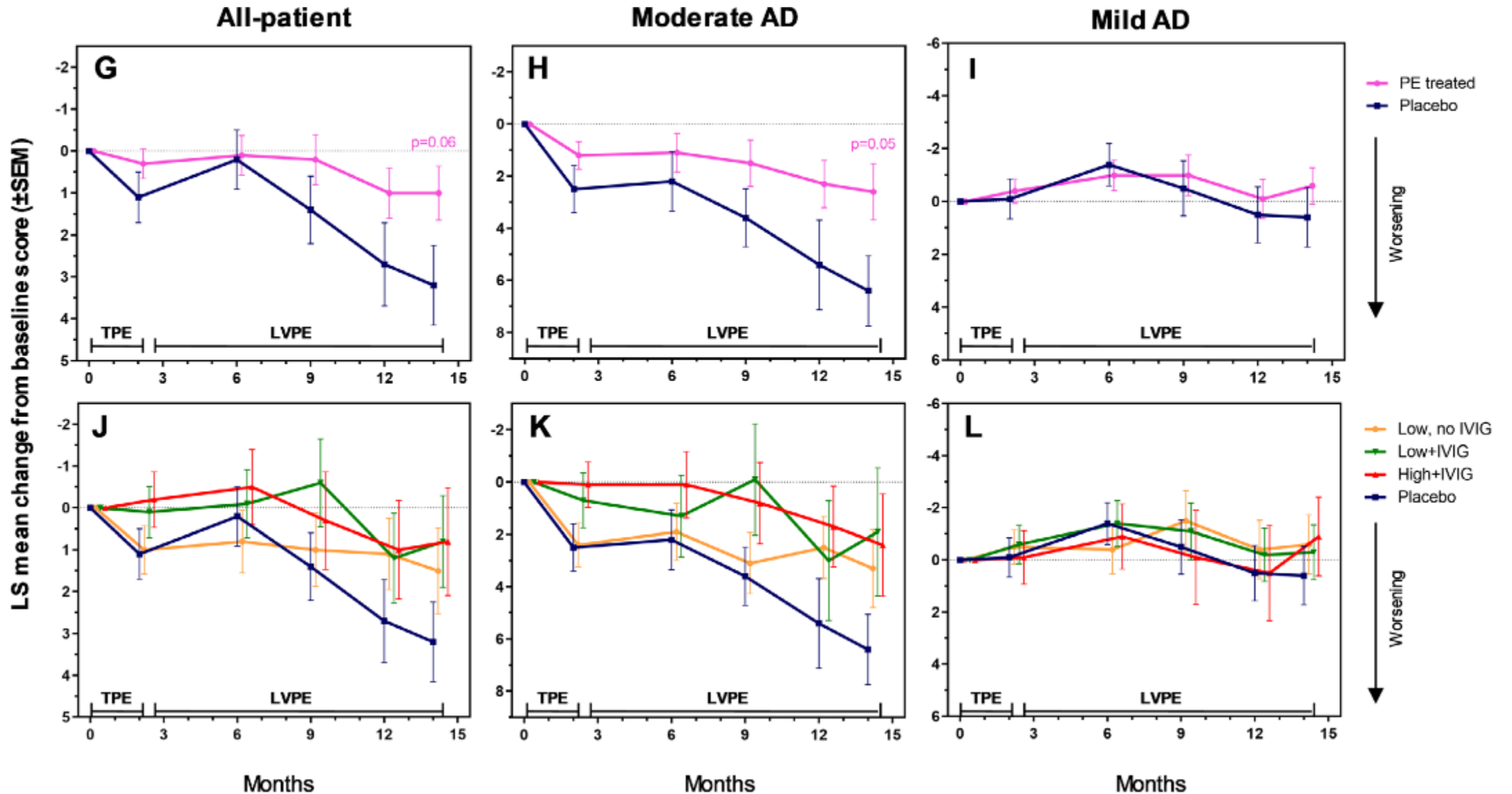
Πρωτογενές καταληκτικό σημείο

ADCS-ADL Μικρότερη μείωση κατά 52%



Πρωτογενές καταληκτικό σημείο

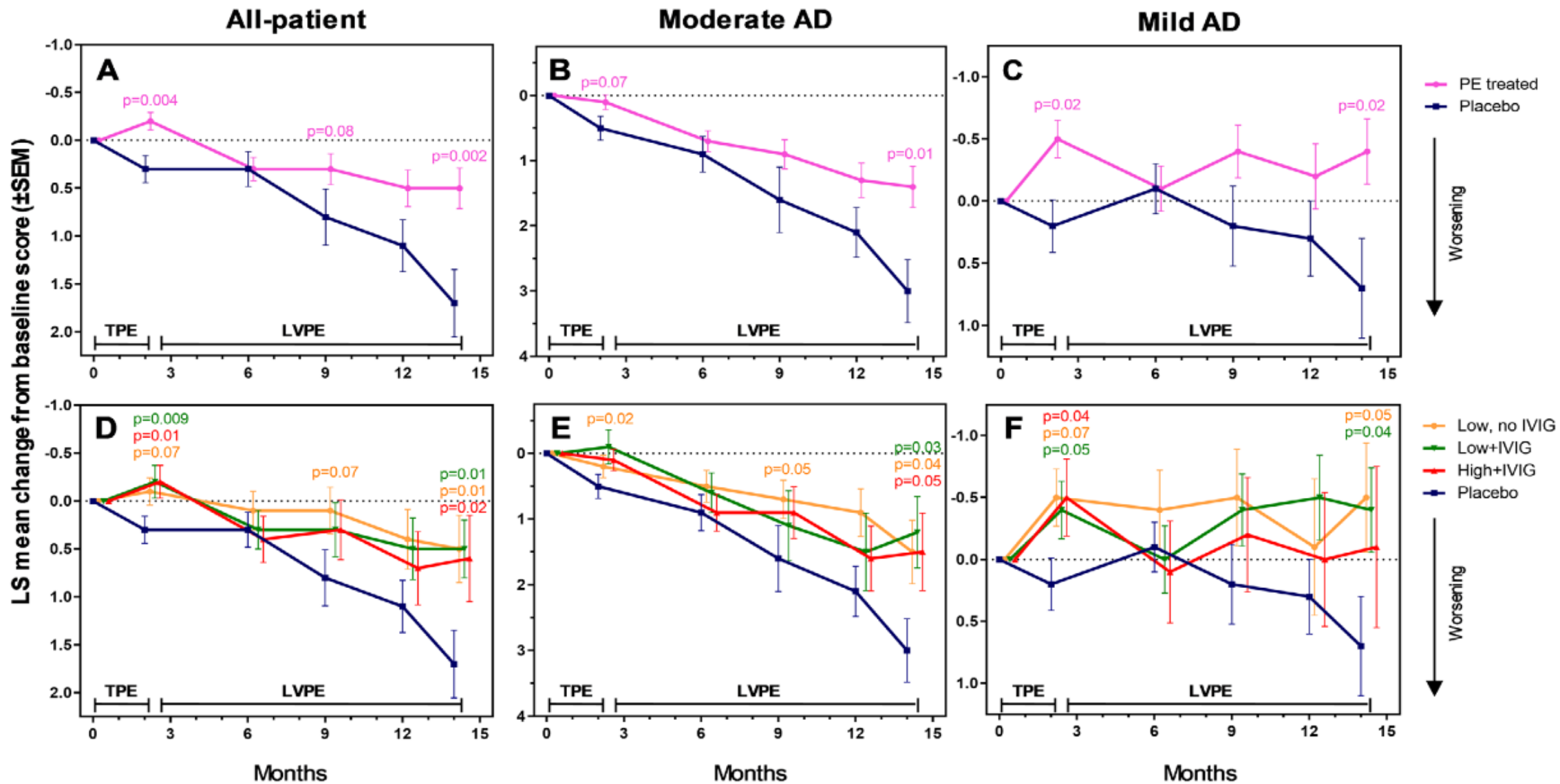
ADAS-Cog Μικρότερη μείωση κατά 66%



Δευτερογενές καταληκτικό σημείο

CDR-sb

Μικρότερη μείωση κατά 71%



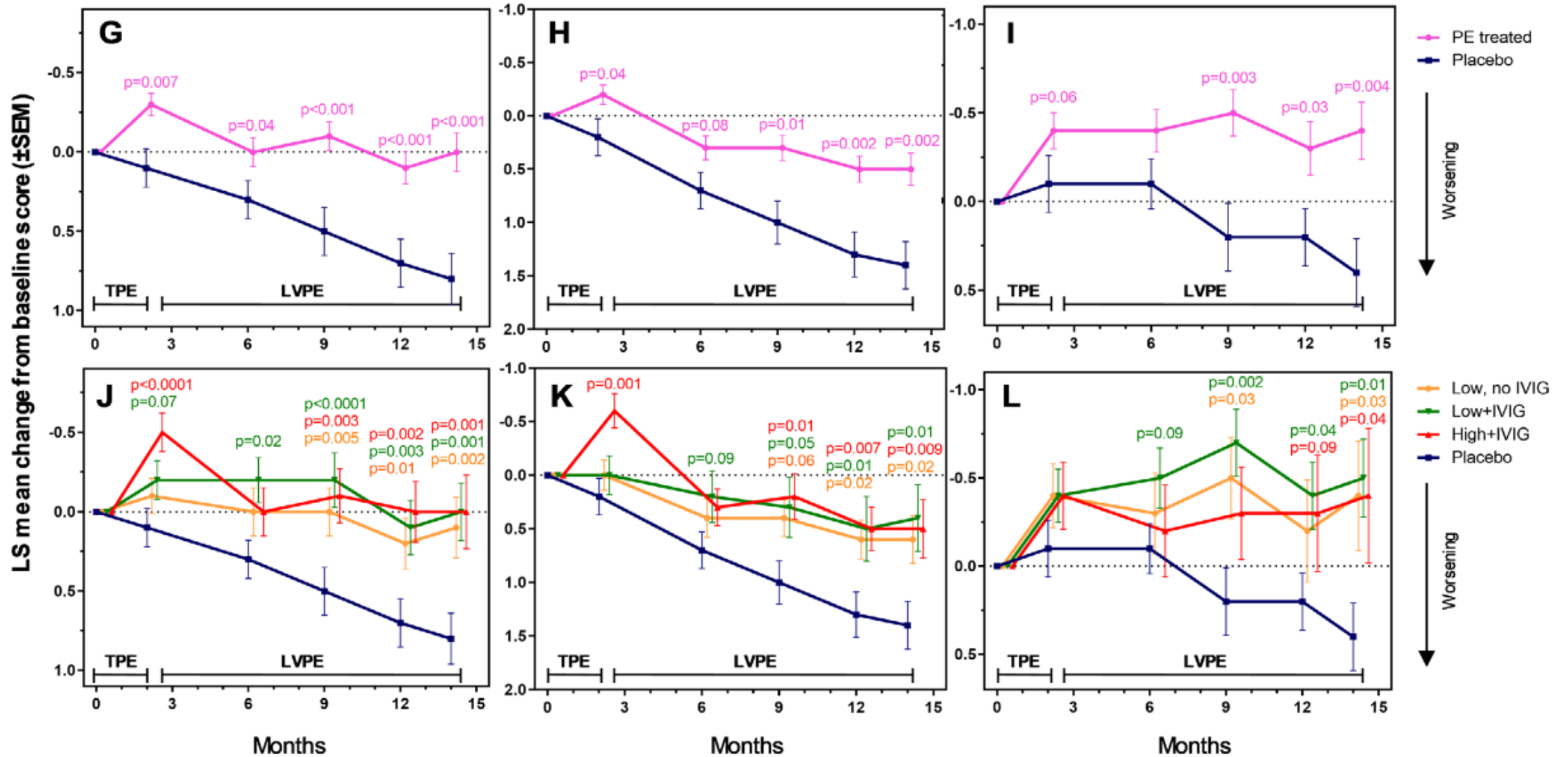
Δευτερογενές καταληκτικό σημείο

ADCS-CGIC Μικρότερη μείωση κατά 100%

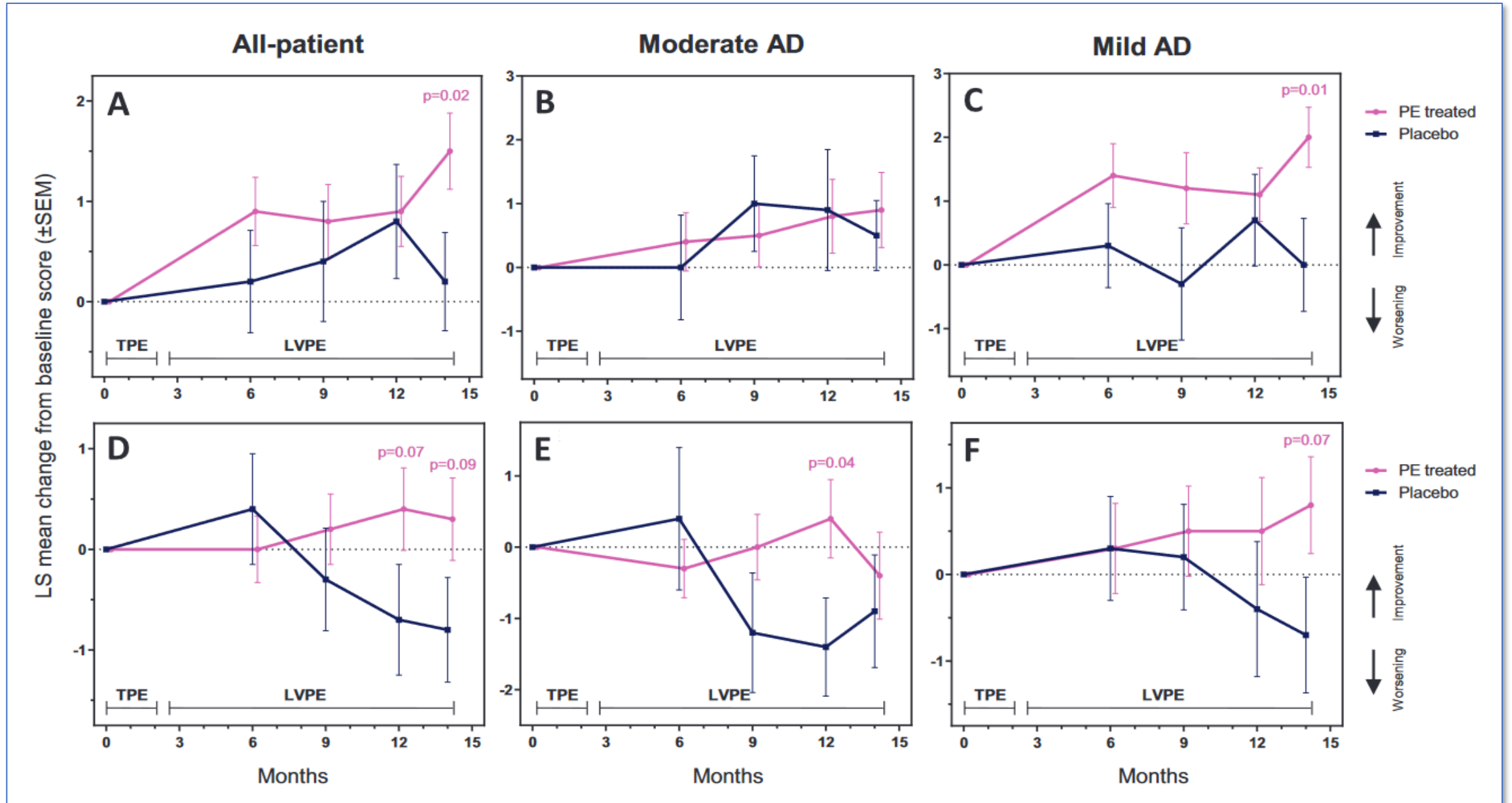
All-patient

Moderate AD

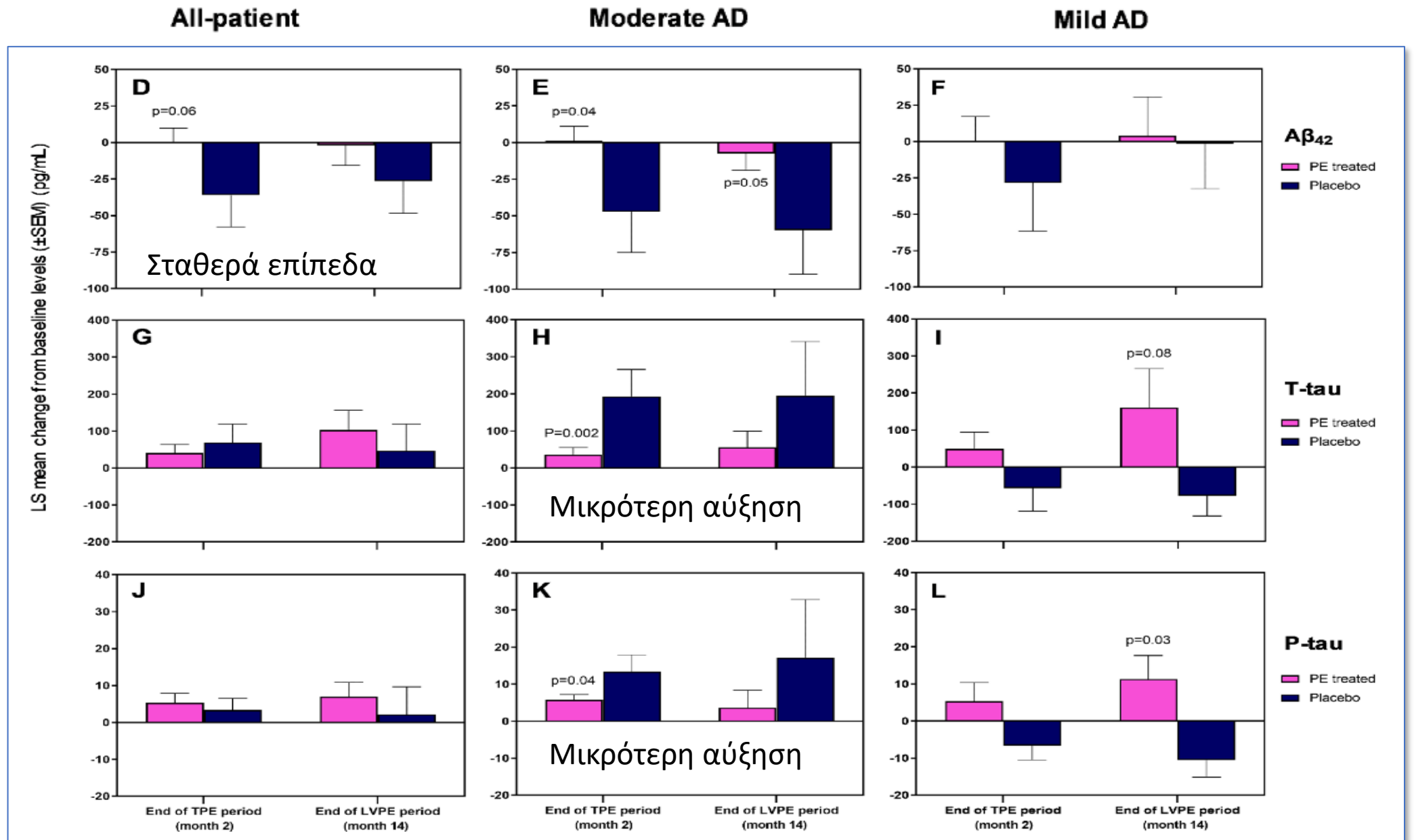
Mild AD



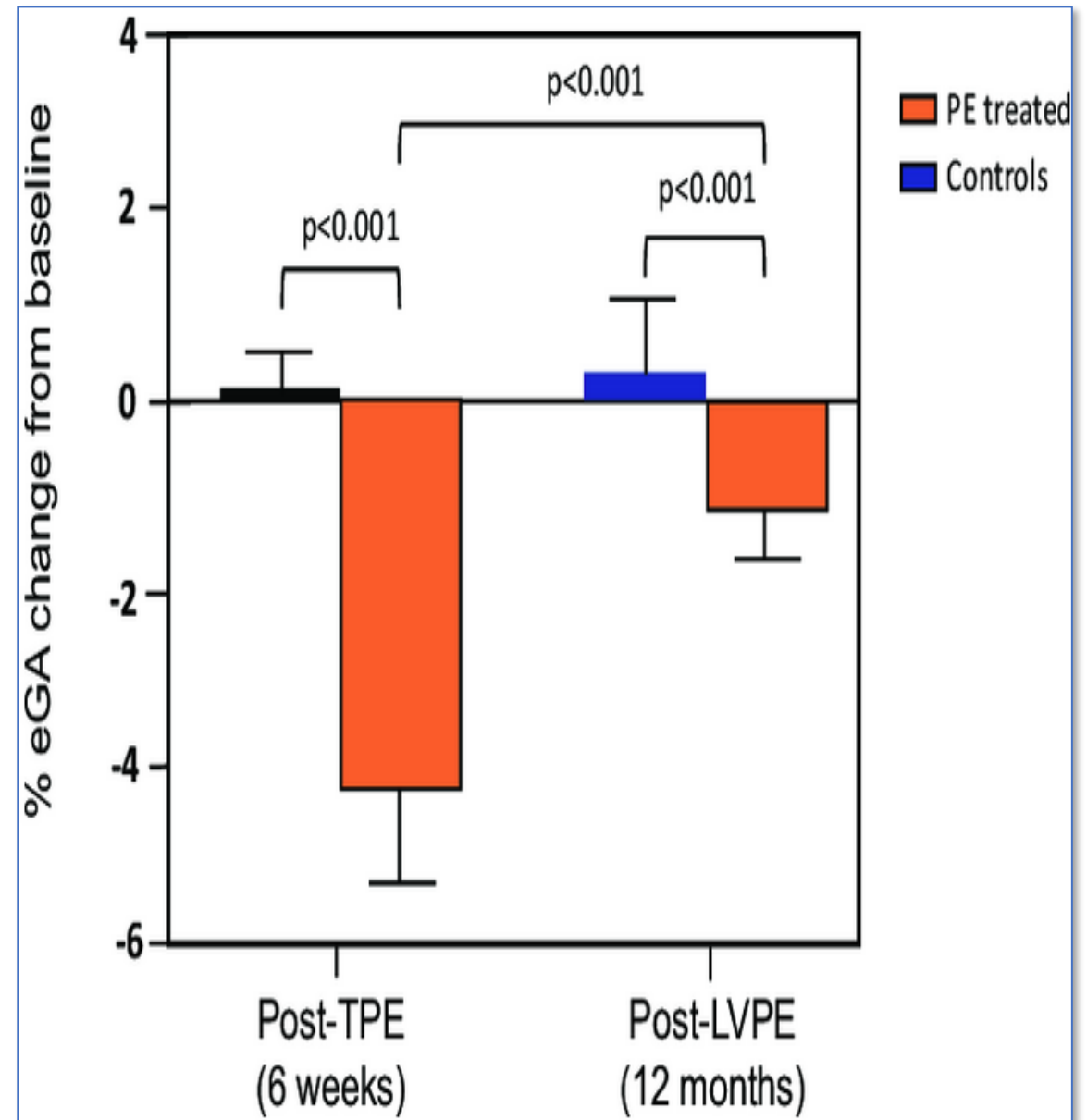
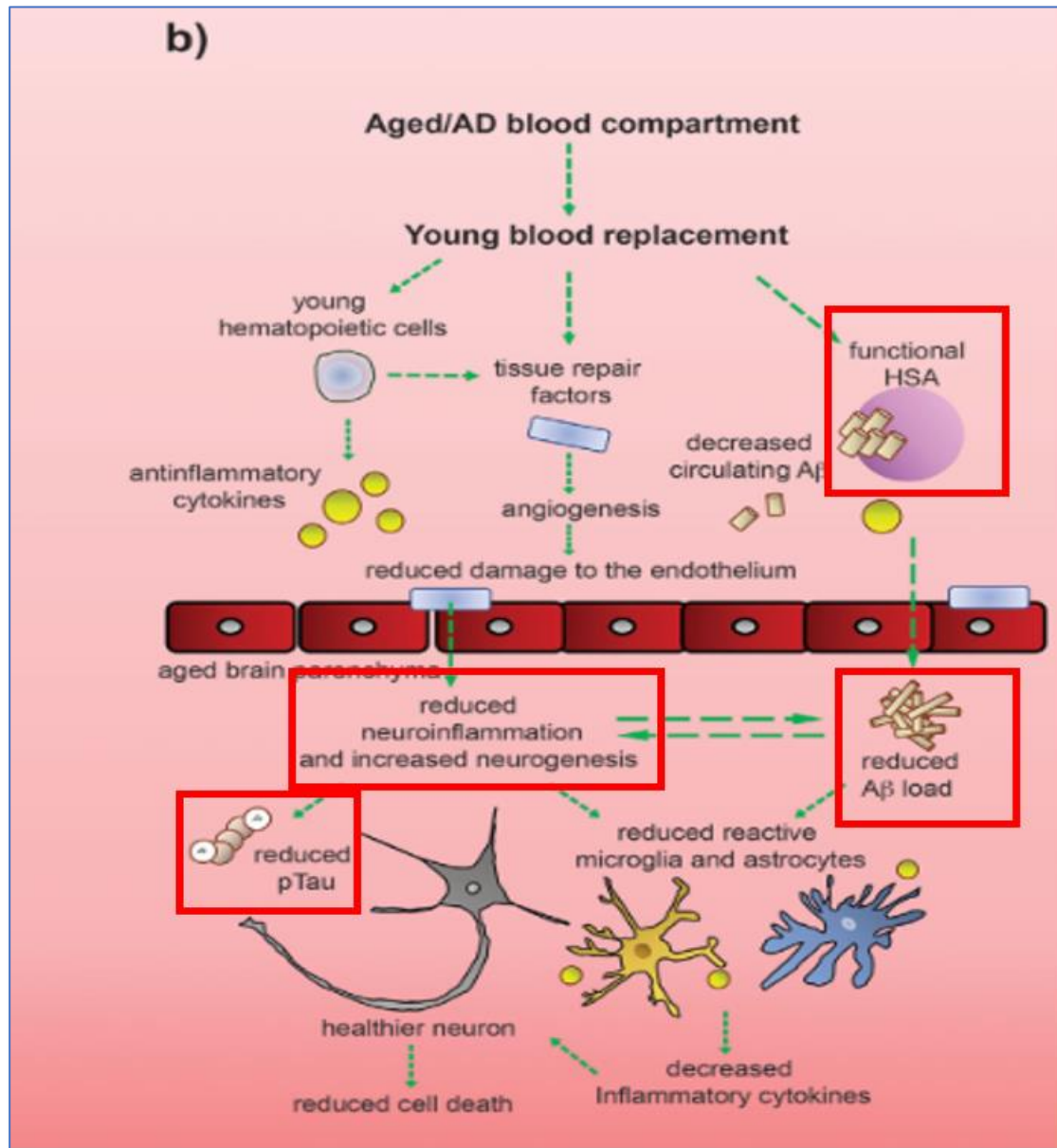
Ποιότητα ζωής (ασθενείς και φροντιστές)



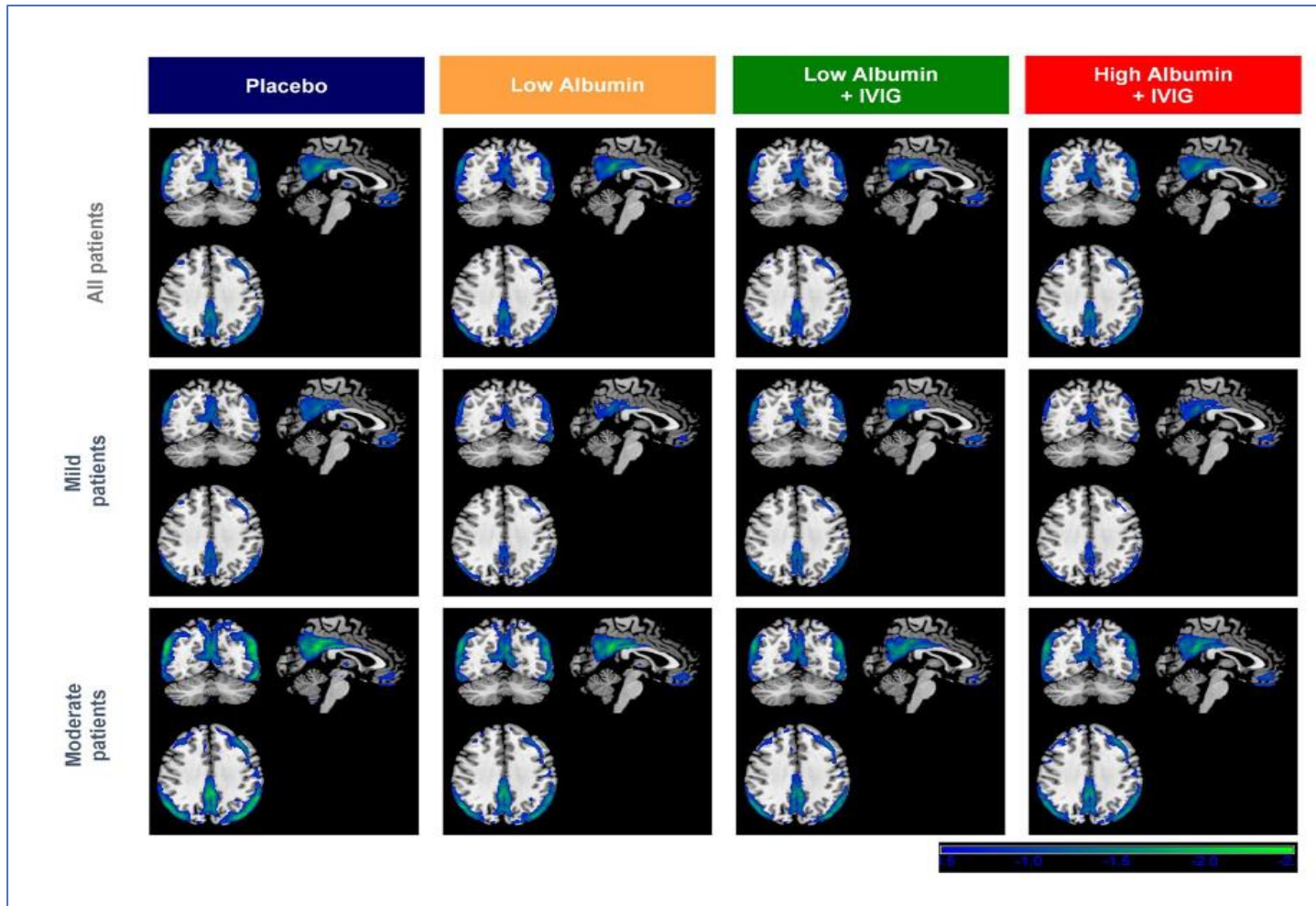
Μετρήσεις βιοδεικτών στο ENY



Ποιοι οι πιο σημαντικοί μηχανισμοί καθυστέρησης της εξέλιξης της νόσου??



Neuroimaging analyses from a randomized, controlled study to evaluate plasma exchange with albumin replacement in mild-to-moderate Alzheimer's disease: additional results from the AMBAR study

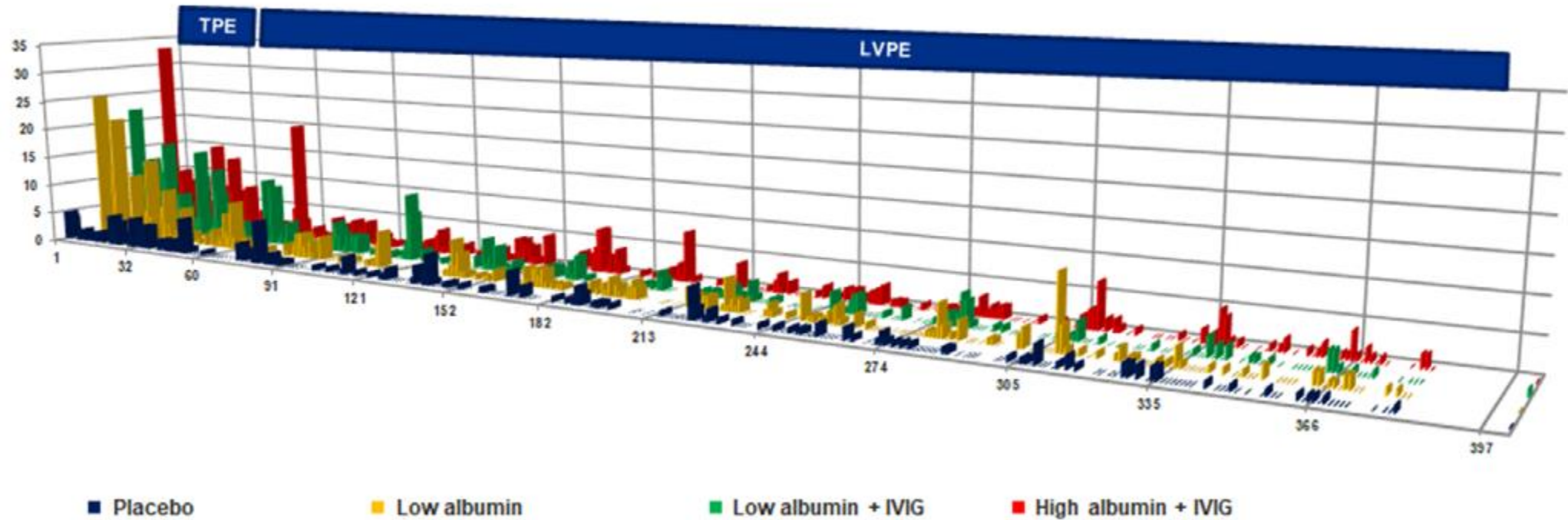


- ✓ Το group placebo παρουσίασε μείωση του όγκου στον ιππόκαμπο και τις φλοιώδεις περιοχές
- ✓ Μεγαλύτερη σταθερότητα έδειξε η ομάδα με high albumin + IVIG

1

Ασφάλεια- ανεπιθύμητες ενέργειες- επιπλοκές

Concept	Placebo	Low-albumin	Low albumin + IVIG	High albumin + IVIG	Total
Total PE performed	1223	1207	1180	1099	4709
PE associated with AE, n (% of procedures)					
With procedure-related AE	9 (0.7)	163 (13.5)	148 (12.5)	181 (16.5)	501 (10.6)
With product-related AE	0	4 (0.3)	6 (0.5)	16 (1.4)	26 (0.6)
PE associated with a specific AE, n (% of procedures)					
Catheter local reactions ^a	0	40 (3.3)	35 (3.0)	38 (3.5)	113 (2.4)
Hypotension	0	37 (3.1)	37 (3.1)	29 (2.6)	103 (2.2)
Muscle spasms	0	15 (1.2)	4 (0.3)	28 (2.5)	47 (1.0)
Anemia	2 (0.2)	12 (1.0)	15 (1.3)	12 (1.1)	41 (0.9)
Dizziness	0	8 (0.7)	13 (1.1)	9 (0.8)	30 (0.6)
Presyncope	1 (0.1)	7 (0.6)	13 (1.1)	9 (0.8)	30 (0.6)
Paresthesia	0	16 (1.3)	1 (0.1)	11 (1.0)	28 (0.6)
Nausea	0	8 (0.7)	4 (0.3)	4 (0.4)	16 (0.3)
Blood fibrinogen decreased	0	1 (0.1)	8 (0.7)	3 (0.3)	12 (0.3)
Blood/venous pressure decreased	0	4 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.5)	12 (0.3)
Catheter/device infection ^b	0	4 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.3)	11 (0.2)
Syncope	0	4 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.4)	11 (0.2)
Contusion	1 (0.1)	2 (0.2)	7 (0.6)	1 (0.1)	10 (0.2)
Anxiety	0	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.5)	



Drop out λόγω SAE

- Placebo 1,3%
- Low-albumin 1,3%
- Low albumin + IVIG 11,6%
- High albumin + IVIG 6,4%



Είναι απαραίτητη η πρώτη φάση με τη συμβατική ΤΡΕ??

LVPE : αυξημένη αλβουμίνη χωρίς ανοσοσφαιρίνη??

Σύγκριση θεραπευτικής αφαίρεσης μέσω περιφερικής φλέβας ή κεντρικού καθετήρα?

Διευκρίνηση της αντιοξειδωτικής δράσης της αλβουμίνης??

Βιοδείκτες στο πλάσμα??

Έγκαιρη εφαρμογή ??

Διάρκεια ??

Σύγκριση ποιότητας ζωής σε ασθενείς με θεραπευτική αφαίρεση σε σχέση με τη συντηρητική αντιμετώπιση ??

Έχει νόημα η έγκαιρη ανίχνευση και η στόχευση στο αμυλοειδές??

Είναι ασφαλής διαδικασία για ηλικιωμένους ασθενείς με συνοσηρότητες ??



Hope for Alzheimer's, Dementia, and Memory Loss



