

alzheimer
management
by albumin
replacement



AMBAR (Alzheimer Management By Albumin Replacement): Plasmaféresis en Enfermedad de Alzheimer

Dr. Antonio Páez
Director Médico
Grifols Alzheimer's Research Group

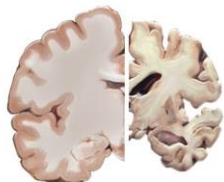
Enfermedad de Alzheimer: ¿dónde estamos?

alzheimer
management
by albumin
replacement

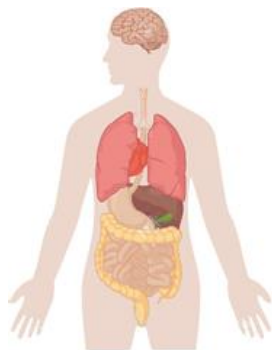


GRIFOLS

Healthy Brain Severe AD



- La enfermedad de **Alzheimer** es la causa más frecuente de demencia en adultos
- Ningún tratamiento ha demostrado eficacia **en los últimos 15 años**



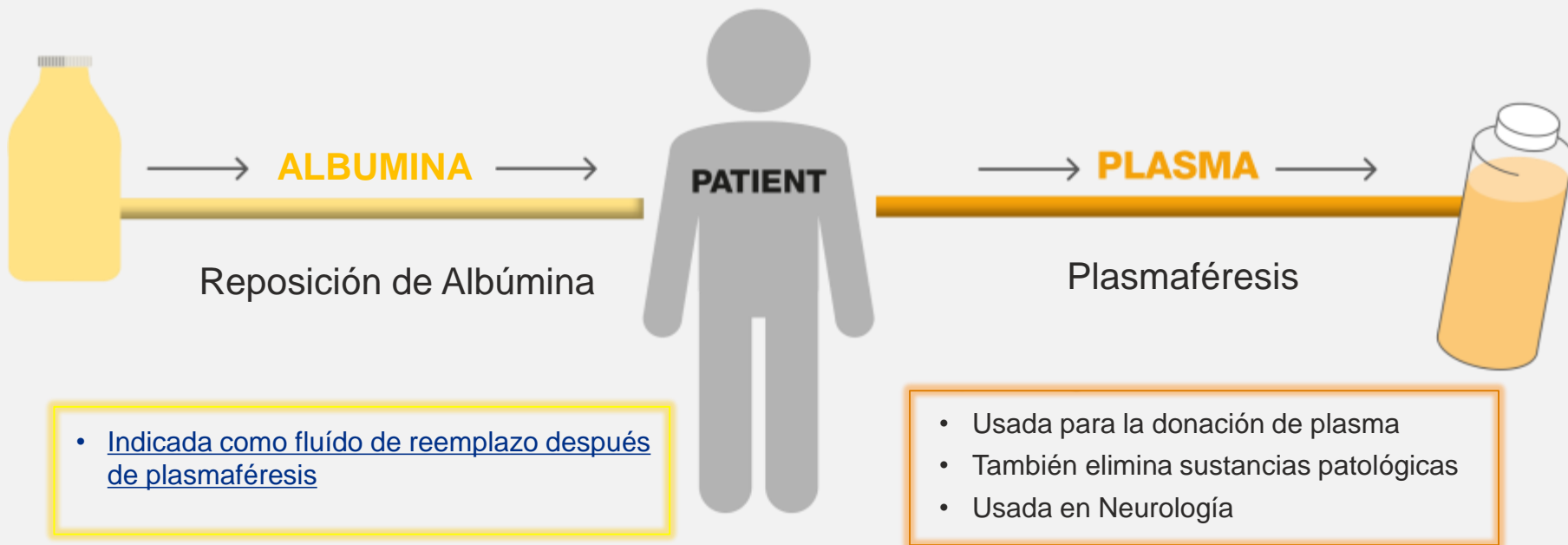
- Hace 15 años, Grifols inició un programa de investigación de **plasmaféresis con Albúmina** en alzhéimer
- Hipótesis inicial: el **amiloide-beta**, la sustancia que se deposita en el cerebro de los pacientes, circula por todo el organismo unida a la **Albúmina del plasma**

AMBAR: plasmaféresis con reposición de Albúmina

alzheimer
management
by albumin
replacement

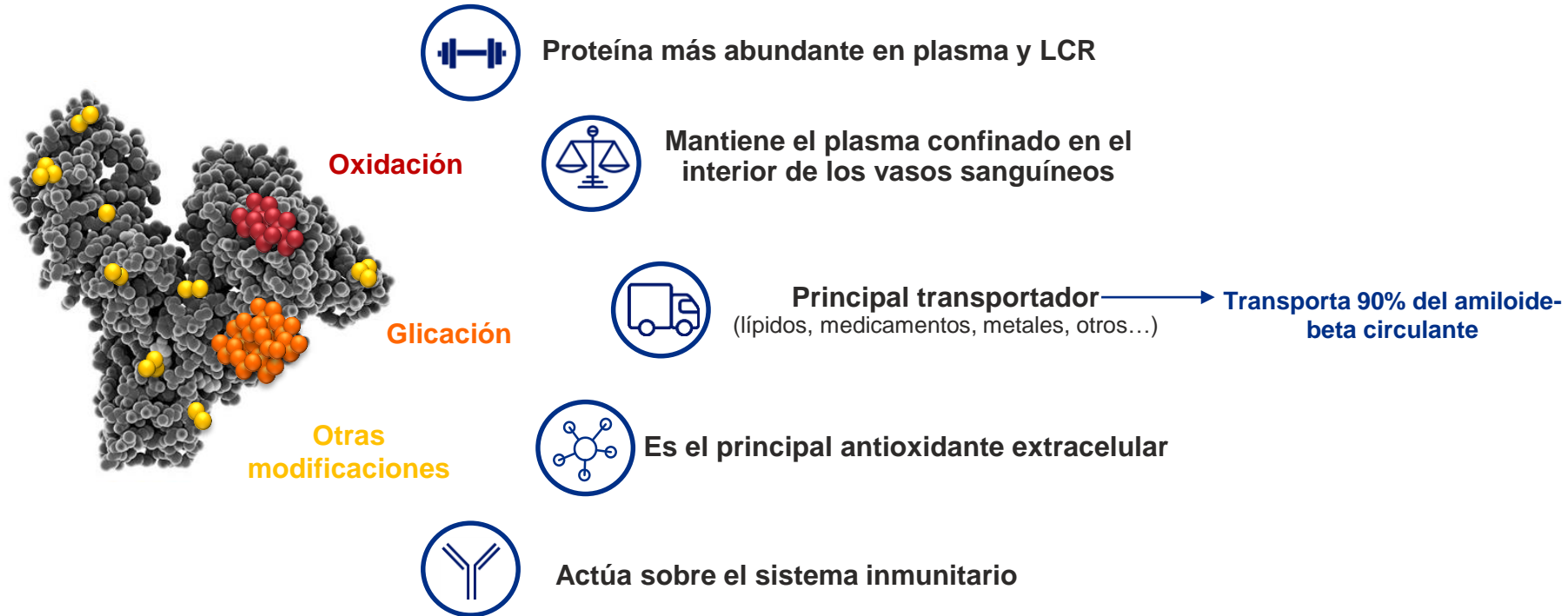


GRIFOLS



Propiedades de la Albúmina:

No solo reposición de volumen en caso de hemorragia



AMBAR: un poco de historia

alzheimer
management
by albumin
replacement



GRIFOLS

- Hace 15 años aprendimos que la mayor parte del amiloide-beta circulaba por el plasma unido a la Albúmina
- Iniciamos un programa de investigación de plasmaféresis con reposición de Albúmina (recambio plasmático) en alzhéimer
- Un estudio piloto y otro en fase 2 mostraron una disminución en el amiloide-beta del plasma.
- Se observaron señales de beneficio clínico y de neuroimagen
- Investigaciones de laboratorio mostraron alteraciones de la Albúmina en pacientes con alzhéimer tanto en plasma como, sobre todo, en LCR

Sem. -1

Sem. 1

Sem. 6

Sem. 7-8

Mes 3

Mes 14

Mes 14

B
A
S
A
L

PERIODO INTENSIVO (6 SEM.)

Semanal



100%

Albutein® 5%

Simulación

Recambio plasmático convencional

I
N
T
E
R
M
E
D
I
A

PERIODO DE MANTENIMIENTO (12 MESES)

Mensual



100% Albutein® 20% or
Flebogamma DIF® 5%

50% Albutein® 20% or
Flebogamma DIF® 5%

50% Albutein® 20%

Simulación

Recambio plasmático de bajo volumen

F
I
N
A
L

AMBAR: centros, pacientes y procedimientos

alzheimer
management
by albumin
replacement



GRIFOLS

	España	USA	Total
Centros participantes	19	22	41
Pacientes incluidos	232	264	<u>496</u>

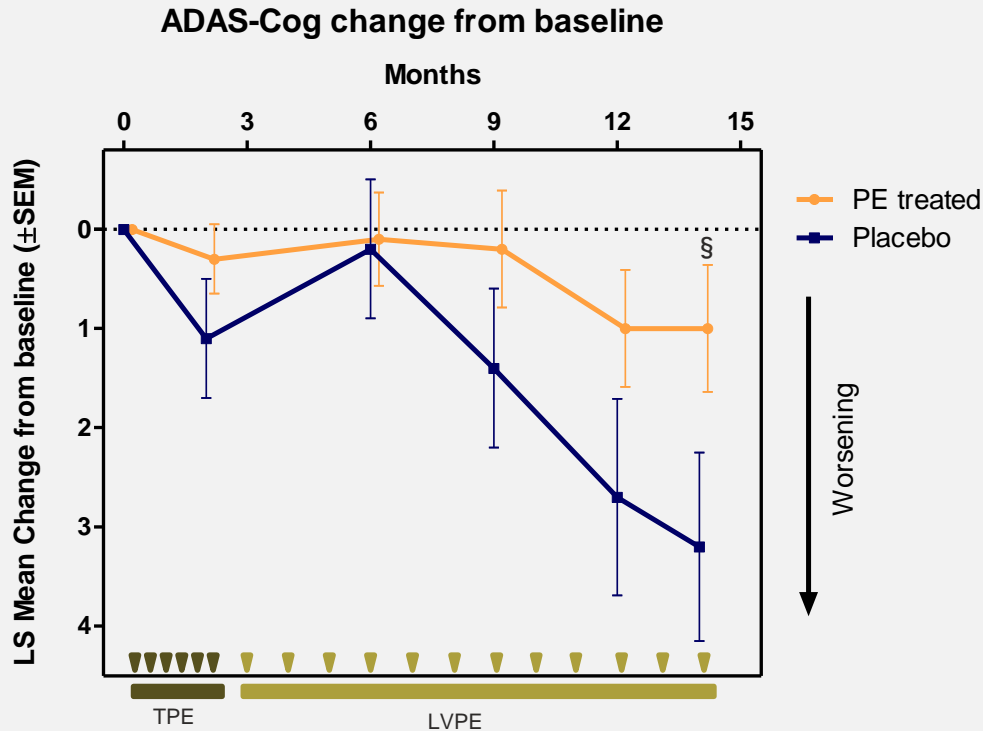
	Convenc.	Bajo volumen	Total
Plasmaf. reales	1283	2203	3486
Plasmaf. simuladas	435	788	1223
Total Plasmaf.	1718	2991	<u>4709</u>

ADAS-Cog: escala global de cognición

alzheimer
management
by albumin
replacement

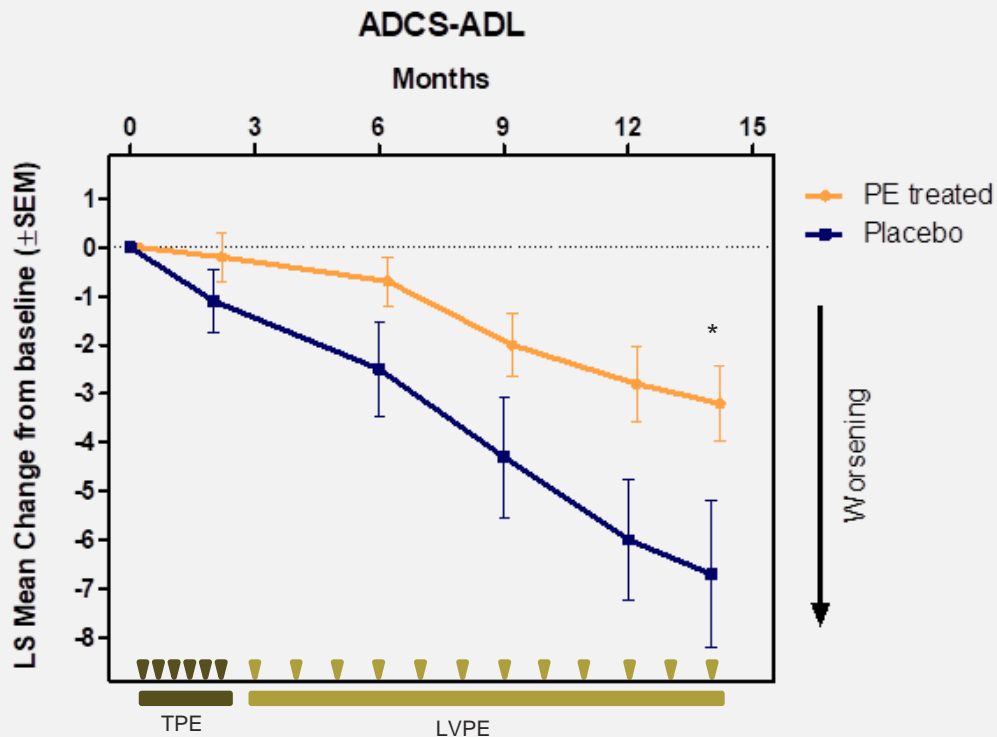


GRIFOLS



	PE treated —●—	Placebo —■—
Change from baseline	1.0	3.2
Diff. vs. Placebo	-2.1	-
p-value	§ 0.06	-
Less decline	66 %	-

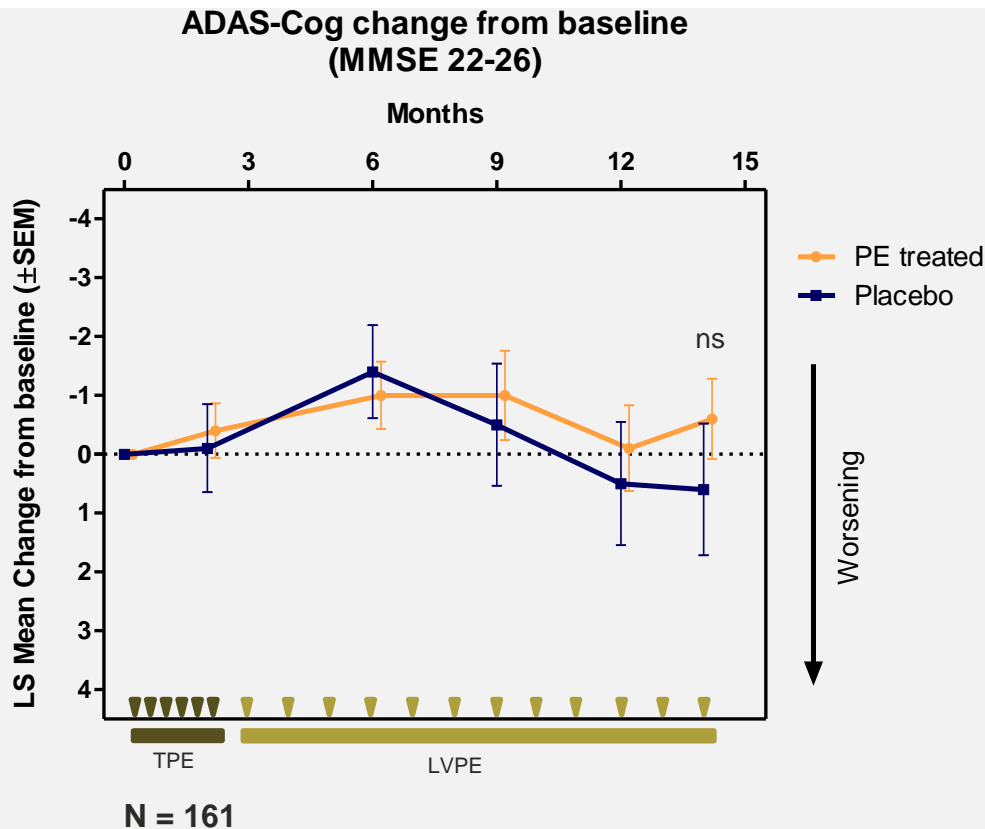
ADCS-ADL: escala de actividades diarias



N = 322

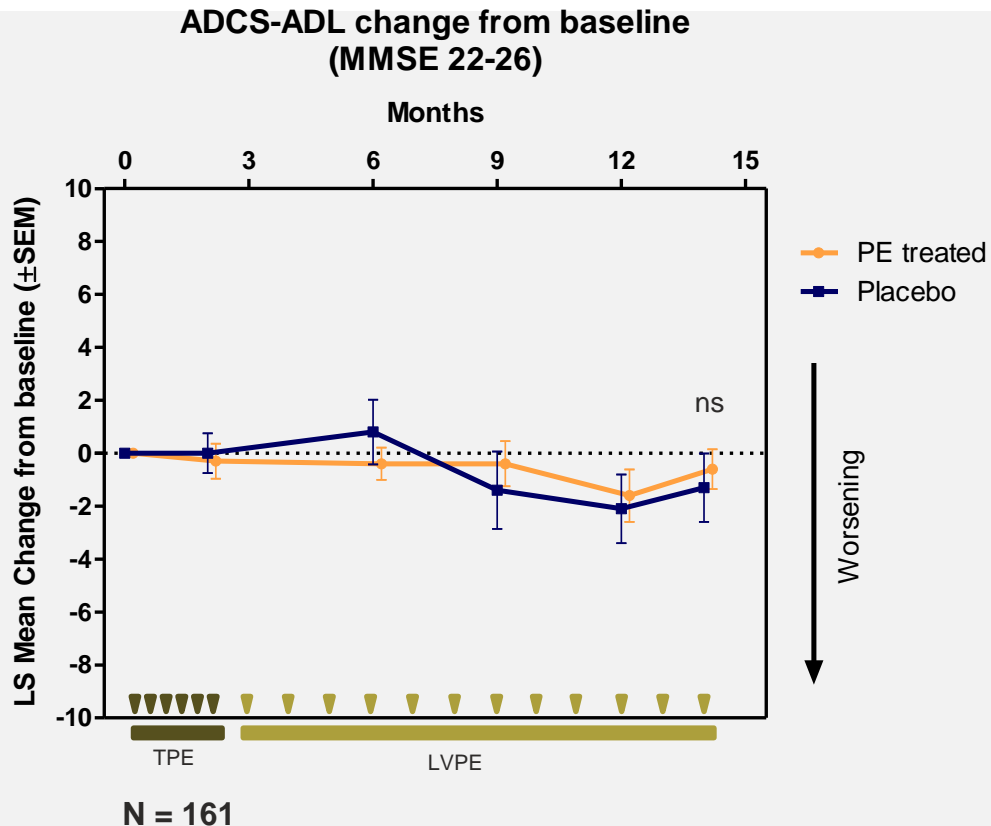
	PE treated	Placebo
Change from baseline	-3.2	-6.7
Diff. vs. Placebo	3.5	-
p-value	* 0.03	-
Less decline	52 %	-

ADAS-Cog: pacientes con enfermedad leve



	PE treated	Placebo
Change from baseline	-0.6	0.6
Diff. vs. Placebo	-1.1	-
p-value	0.379	-
Less decline	-	-

ADCS-ADL: pacientes con enfermedad leve

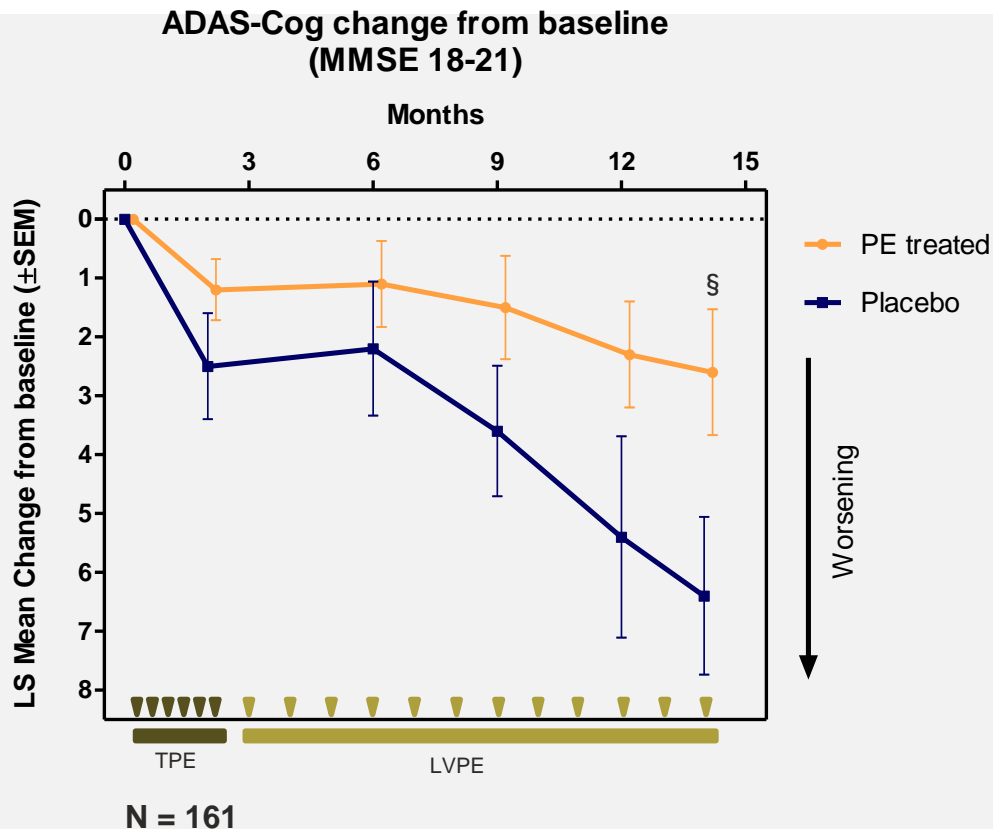


ADAS-Cog: pacientes con enfermedad moderada

alzheimer
management
by albumin
replacement



GRIFOLS



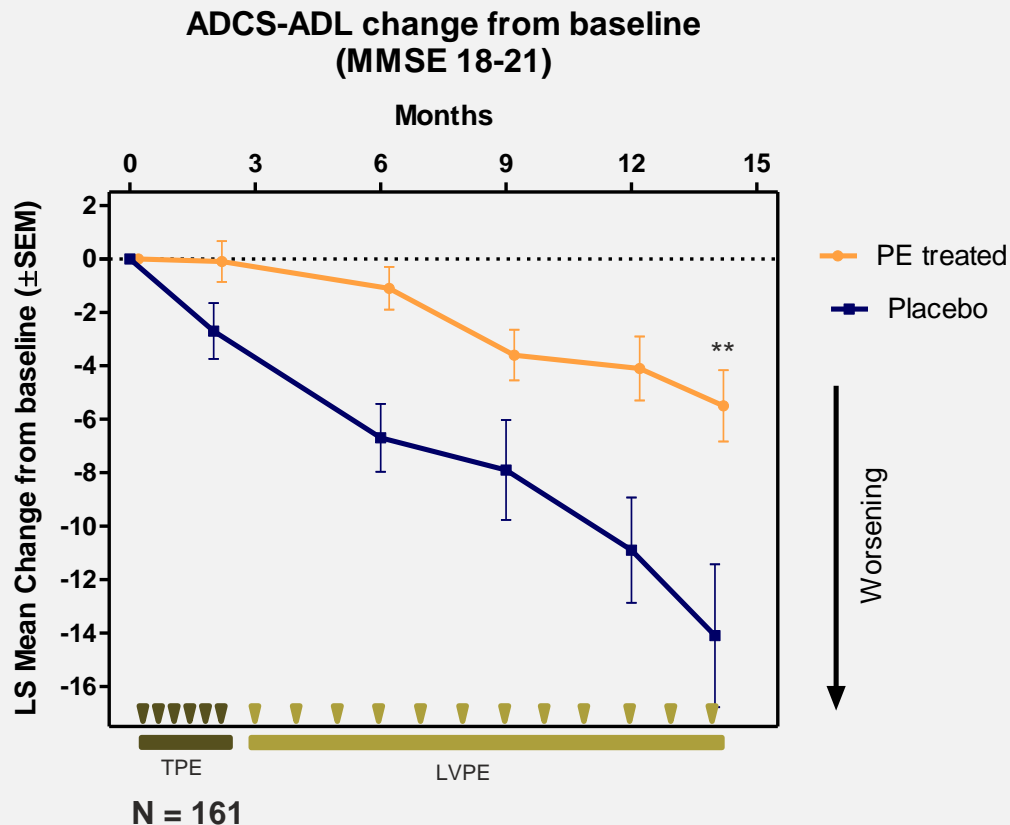
	PE treated	Placebo
Change from baseline	2.6	6.4
Diff. vs. Placebo	-3.9	-
p-value	§ 0.05	-
Less decline	61 %	-

ADCS-ADL: pacientes con enfermedad moderada

alzheimer
management
by albumin
replacement



GRIFOLS

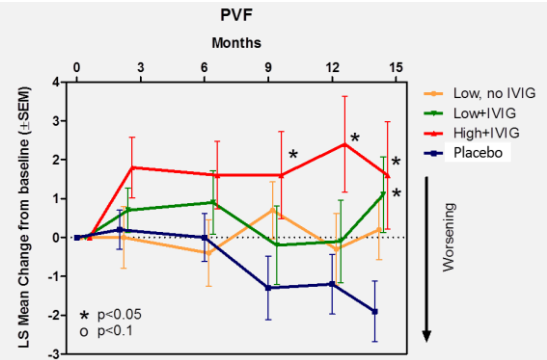
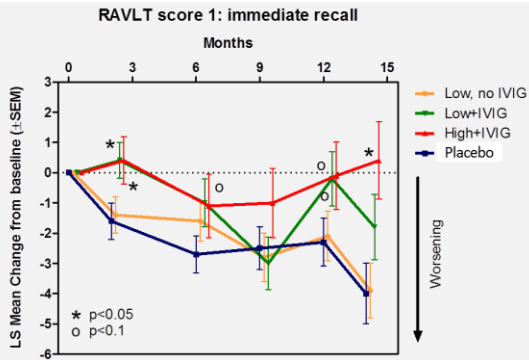


	PE treated	Placebo
Change from baseline	-5.5	-14.1
Diff. vs. Placebo	8.6	-
p-value	** 0.002	-
Less decline	61 %	-

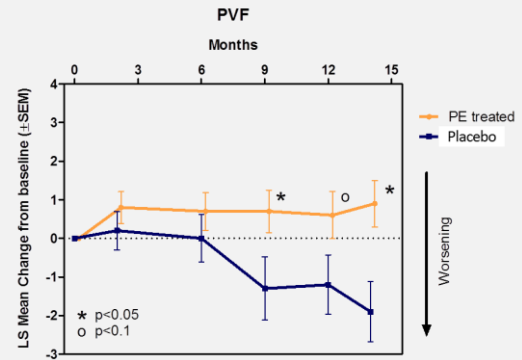
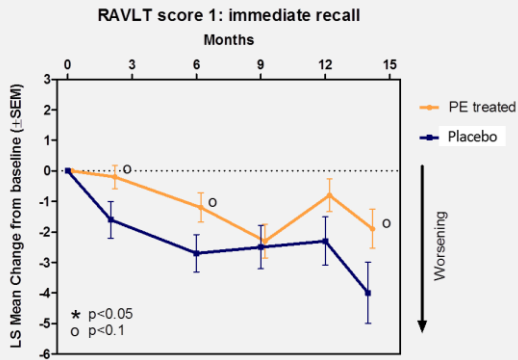
Memoria (Rey Auditory Verbal Learning Test)

Lenguaje (Phonetic Verbal Fluency)

Tres brazos



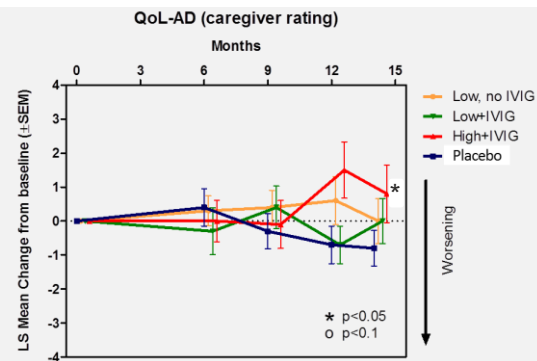
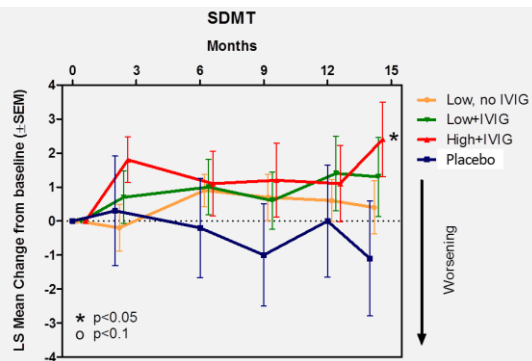
Todos los pacientes



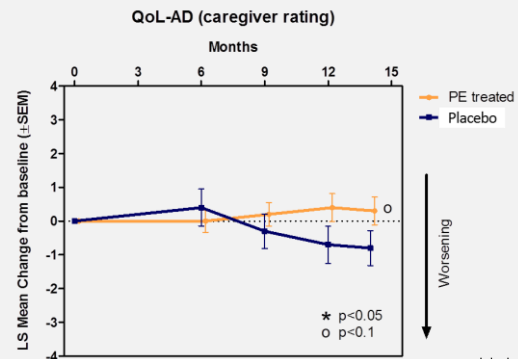
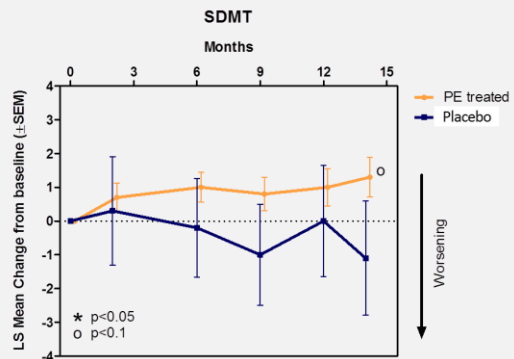
Velocidad de proceso (SDMT)

Calidad de vida (cuidador)

Tres brazos

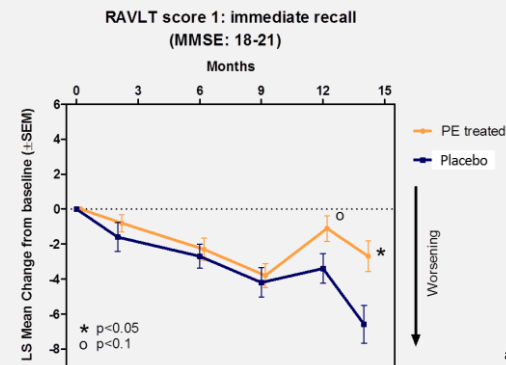
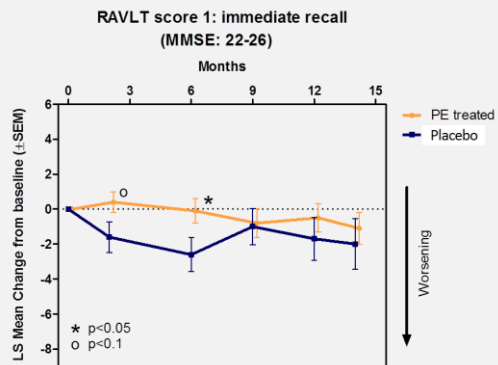
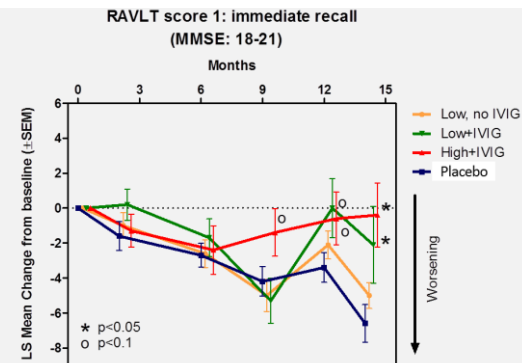
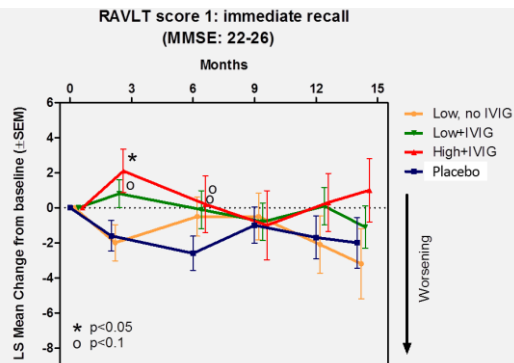


Todos los pacientes



Enfermedad leve

Enfermedad moderada



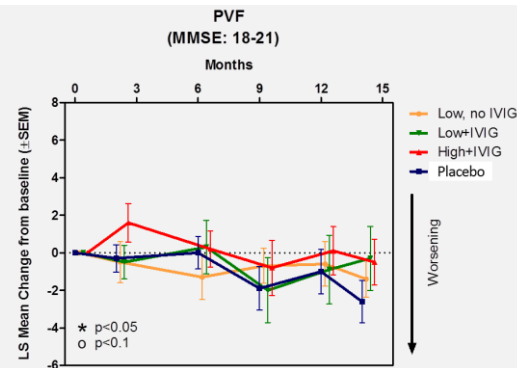
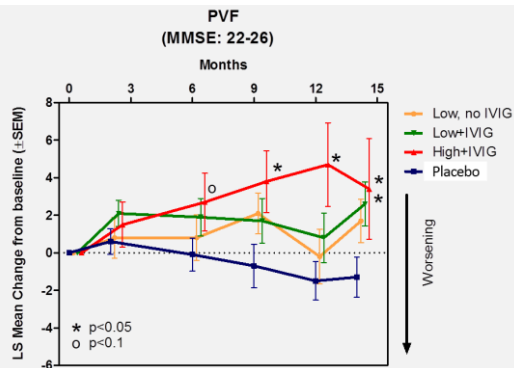
alzheimer management by albumin replacement



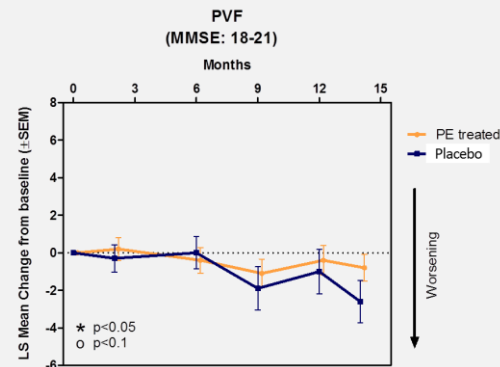
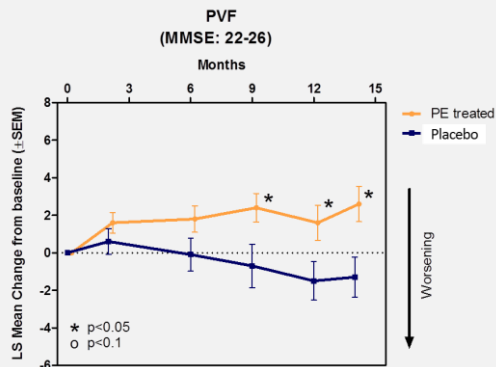
Enfermedad leve

Enfermedad moderada

Tres brazos



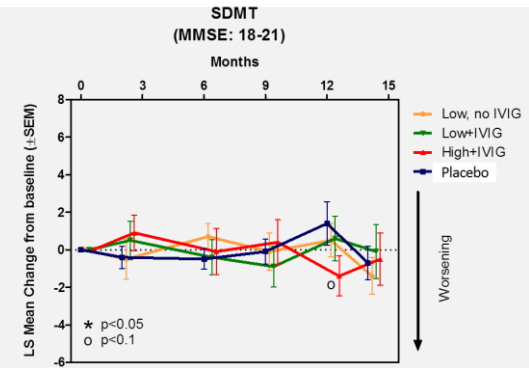
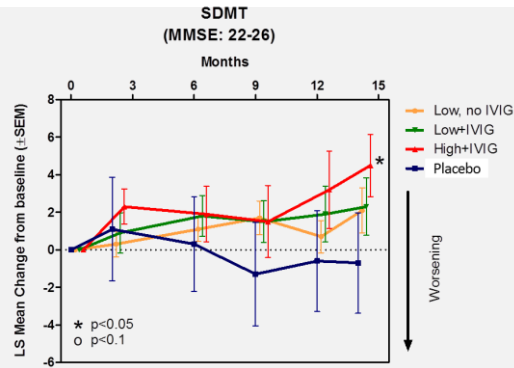
Todos los pacientes



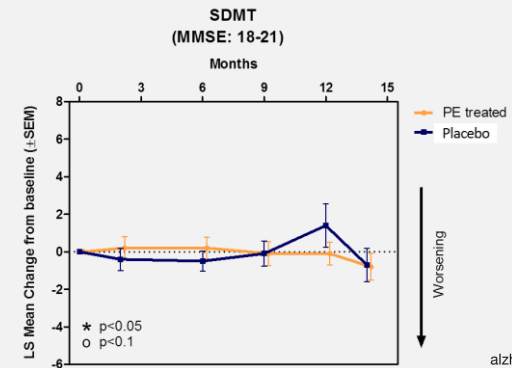
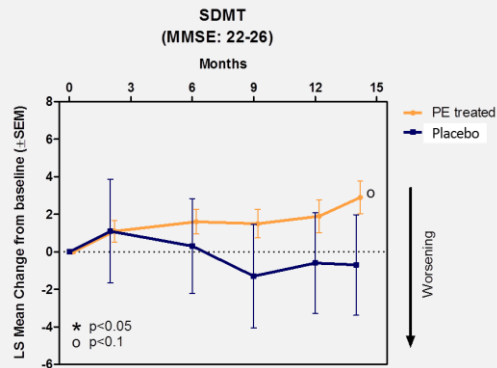
Enfermedad leve

Enfermedad moderada

Tres brazos

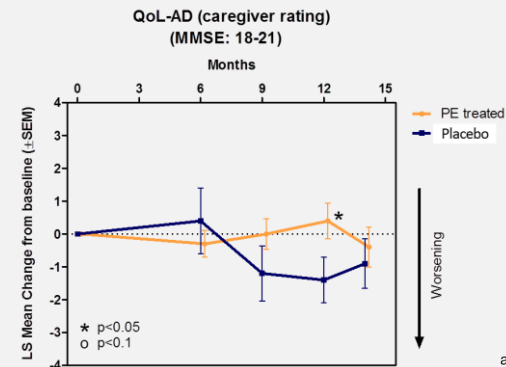
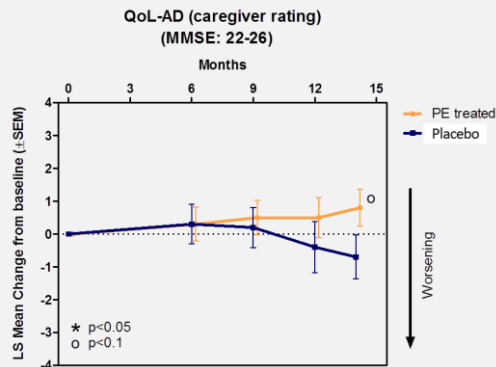
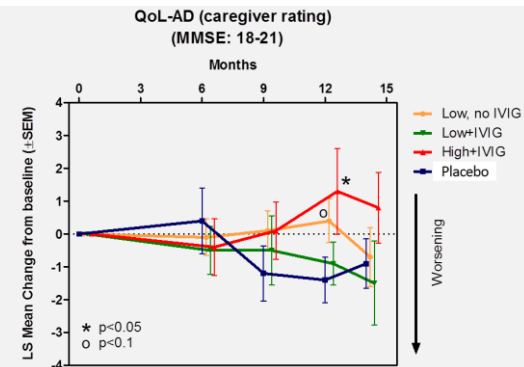
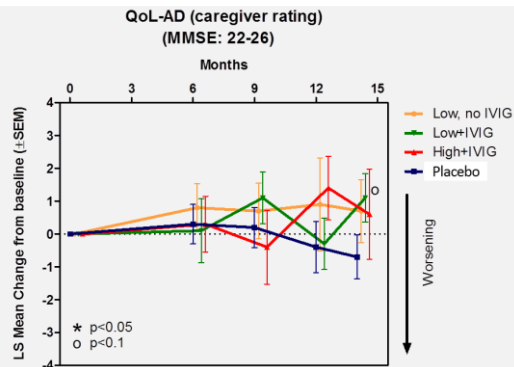


Todos los pacientes



Enfermedad leve

Enfermedad moderada



alzheimer
management
by albumin
replacement



Efectos adversos

alzheimer
management
by albumin
replacement

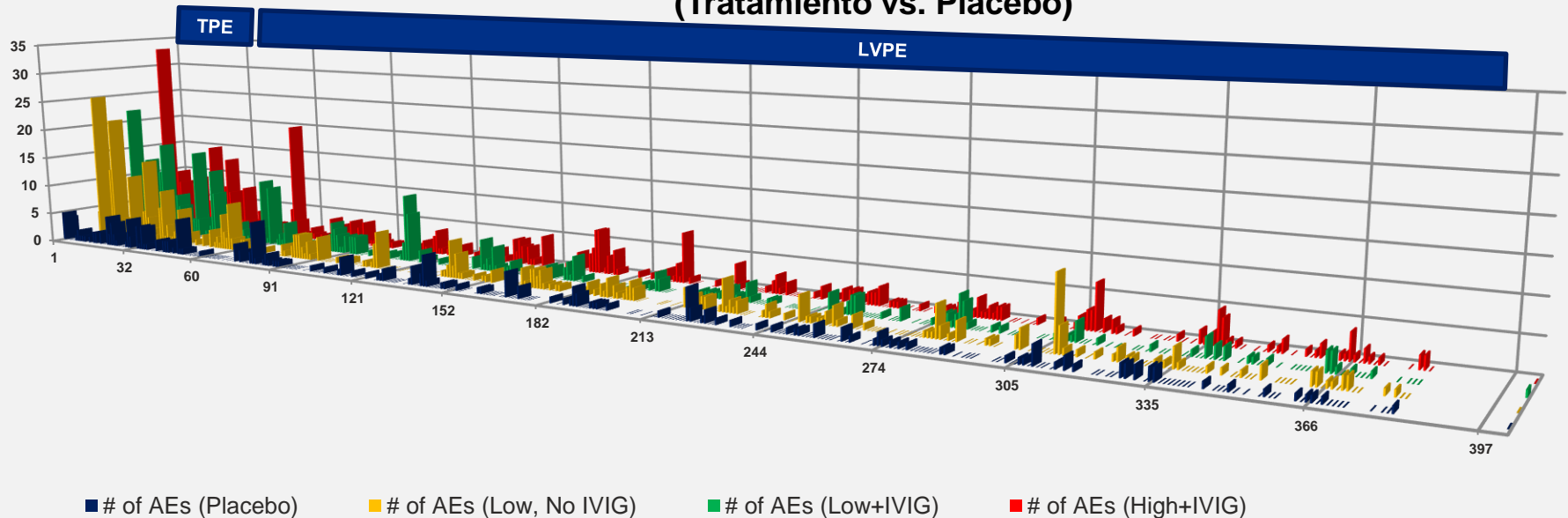


GRIFOLS

	Total	Placebo	Dosis baja, sin IGIV	Dosis baja + IVIG	Dosis alta + IVIG
Total EAs / pacientes	1569 / 275	210 / 56	441 / 72	416 / 78	502 / 69
Relacionado con producto (% EAs) (% RPs)	51 (3,2 %) (1,1 %)	0	6 (1.4 %) (0.5 %)	9 (2.2 %) (0.8 %)	36 (7.2 %) (3.3 %)
EAs graves (%)	60 (3.8 %)	11 (5.2 %)	8 (1.8 %)	20 (4.8 %)	21 (4.2 %)
Retiradas por EA (% pac.)	31 / 322 (9.6 %)	1 / 80 (1.3 %)	6 / 78 (7.7 %)	15 / 86 (17.4 %)	9 / 78 (11.5 %)

Efectos adversos: gráfica “Manhattan”

Distribución de Efectos Adversos (Tratamiento vs. Placebo)



TPE: Recambio plasmático convencional

LVPE: Recambio plasmático de bajo volumen

Conclusiones de eficacia

alzheimer
management
by albumin
replacement



GRIFOLS

Variables primarias:

- Enfermedad leve: No hay progression, ni en el placebo ni en el tratamiento
- Enfermedad moderada: 61% menos de progresión en el grupo tratado en ambas variables primarias, ADAS-Cog y ADCS-ADL, comparado con placebo a 14 meses

Variables secundarias:

- Todos los pacientes: mejoría en memoria, lenguaje, velocidad de proceso y calidad de vida en el brazo de dosis alta comparado con placebo a 14 meses
- Enfermedad leve: mejoría en lenguaje y velocidad de proceso en el brazo de dosis alta. No empeora la calidad de vida.
- Enfermedad moderada: mejoría en memoria y calidad de vida en el brazo de dosis alta.

Efecto en todas las fases de la enfermedad estudiadas

- **Factible: 4,709 tratamientos de plasmaféresis**
 - 3.486 reales; 1.223 simuladas
 - 2.991 de bajo volumen; 1.718 convencionales

- **72 % de los pacientes completaron el estudio**

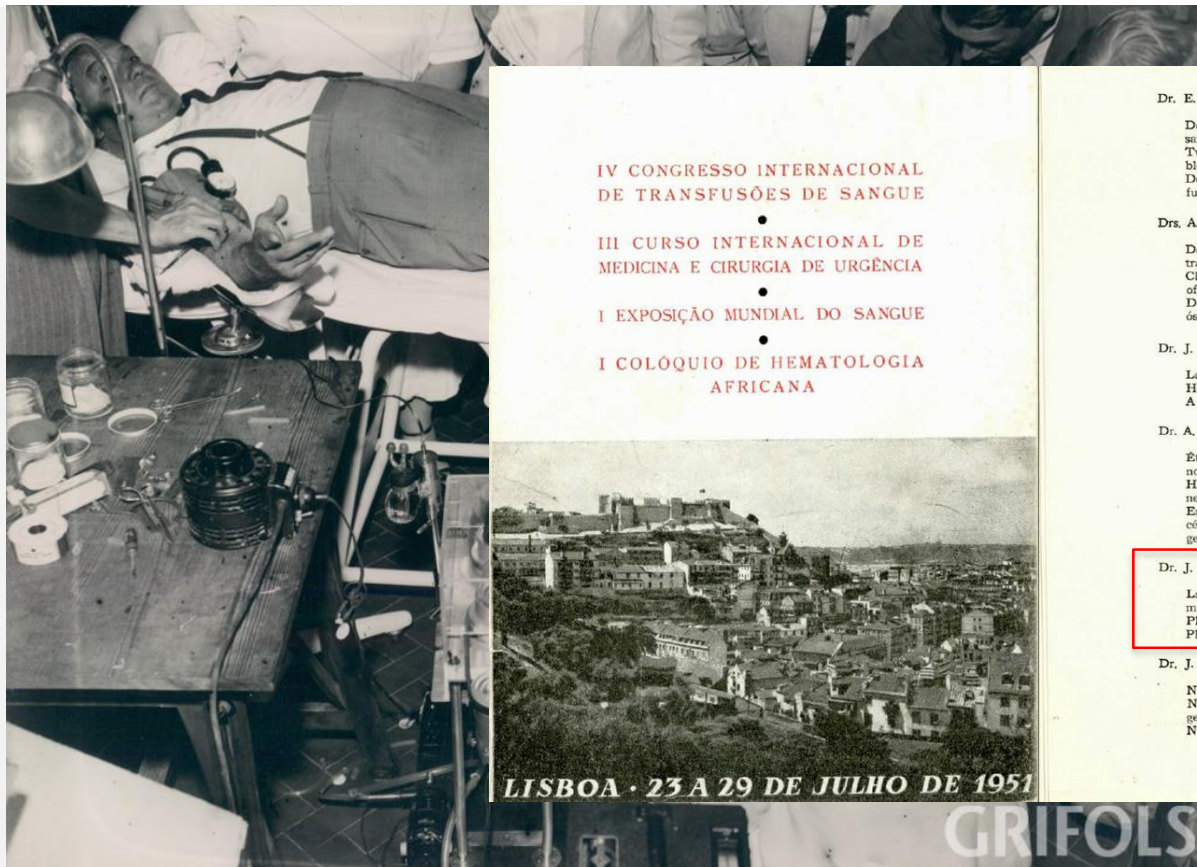
- **Conclusiones de seguridad:**
 - El tratamiento fue seguro y bien tolerado
 - Se observó una mayor acumulación de efectos adversos durante el periodo de recambio plasmático convencional.

Gracias a los pioneros...

alzheimer
management
by albumin
replacement

ambar

GRIFOLS



IV CONGRESSO INTERNACIONAL DE TRANSFUSÕES DE SANGUE

• III CURSO INTERNACIONAL DE MEDICINA E CIRURGIA DE URGÊNCIA

• I EXPOSIÇÃO MUNDIAL DO SANGUE

• I COLOQUIO DE HEMATOLOGIA AFRICANA

Dr. E. DE MORAIS & T. DE SOUSA SOBRINHO (Porto)

Deux cas de purpura thrombopénique guéris par transfusion sanguine intrasternal
Two cases of thrombocytopenic purpura cured by intra sternal blood transfusion
Dois casos de purpura trombopénica curados por hemotransfusão esternal

Drs. A. LESSA & A. DE SOUSA (Lisboa)

Demonstration clinique et radiologique des possibilités de transfusion par voie osseuse
Clinical and roentgenological demonstration of the possibilities of transfusion in the bone-marrow
Demonstração clínica e radiológica das possibilidades da via óssea

Dr. J. MASSONS & W. OPPENHEIMER (Barcelona)

La plasmatherapie heterologue en Pédiatrie
Heterologous plasma transfusion, in Pediatrics
A plasmoterapia heterologa em Pediatria

Dr. A. P. FRANCO (Lisboa)

Etude hematologique d'un cas de maladie hemolytique du nouveau-né, à la première grossesse, due à l'incompatibilité Rh
Haematological study of a case of Haemolytic Disease of the new-born in the first pregnancy, due to the Rh incompatibility
Estudo hematológico dum caso de doença hemolítica de recém-nascido, devido à incompatibilidade Rh em primeira gestação.

Dr. J. A. GRIFFOLS-LUCAS (Barcelona)

La plasmaphorèse chez l'homme, avec un rapport sur la première série des cas
Plasmaphoresis in man. Report of the first series of cases
Plasmoforese no homem. Notícia da primeira série de casos

Dr. J. WILLENEGGER (Basileia)

Nouvelles recherches sur le donneur universel dit dangereux
New researches on the universal blood donor known as dangerous donor
Novas pesquisas sobre o dador universal considerado perigoso

— 18 —

LISBOA · 23 A 29 DE JULHO DE 1951

GRIFOLS

GRIFOLS



¡Muchas gracias!