

## Aducanumab lekiem o potencjalnym wpływie modyfikującym przebieg choroby Alzheimerera

### *Aducanumab potentially disease-modifying treatment in Alzheimer disease*

Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego, Gdański Uniwersytet Medyczny

#### Streszczenie

Choroba Alzheimerera jest neurodegeneracyjnym procesem mózgowym, w trakcie którego dochodzi do akumulacji beta-amyloidu i splątków neurofibrilarnych. Obecne metody terapeutyczne nie miały wpływu na sam przebieg procesu mózgowego. Pierwszym lekiem o potencjalnym wpływie modyfikującym przebieg choroby jest zarejestrowany przez FDA w dniu 7 czerwca 2021 r. Aducanumab. Jest to ludzkie monoklonalne przeciwciało, które przyspiesza usuwanie beta-amyloidu z mózgowia. Pomimo faktu rejestracji przez FDA istnieje wiele wątpliwości dotyczących tak efektywności, bezpieczeństwa stosowania, jak i tolerancji aducanumabu. *Geriatrics 2022;16:28-35. doi: 10.53139/G.20221605*

*Słowa kluczowe: Aducanumab, choroba Alzheimerera, modyfikacja procesu chorobowego*

#### Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative brain disease characterized by the progressive accumulation of beta-amyloid protein plaques and neurofibrillary tangles. Current treatment of AD did not alter the course of the disease. First treatment which is potentially disease-modifying approved by US Food and Drug Administration (FDA) on June 7, 2021 for patients with AD is Aducanumab manufactured by Biogen. Aducanumab is a human monoclonal antibody that promotes clearance of beta-amyloid plaques from the brain. However in spite of approval by FDA, there are many controversies concerning its efficacy and safety and tolerability. *Geriatrics 2022;16:28-35. doi: 10.53139/G.20221605*

*Keywords: Aducanumab, Alzheimer's disease, disease-modifying*

Konsekwencją wzrostu populacji w wieku podeszłym jest istotne zwiększenie chorób typowych dla wieku podeszłego, w tym zwłaszcza procesów otępiennych. Szczególne znaczenie wśród nich ma otępienie w przebiegu choroby Alzheimerera (Alzheimer Disease – AD), na które w 2015 roku cierpiało na świecie 46,8 milionów osób [1]. Wszystkie prognozy wskazują, że liczba chorych z AD ulegać będzie dramatycznemu wzrostowi. Skalę problemu ilustruje fakt, że tylko z punktu widzenia ekonomicznego obciążenie z powodu AD przewyższa skutki chorób nowotworowych oraz sercowo-naczyniowych, zwłaszcza w krajach o rozwiniętym systemie wsparcia społecznego [2].

AD jest procesem neurozwyrodnieniowym o niepoznanej, jak dotąd, przyczynie. Natomiast do charakterystycznych elementów tego procesu należy

stopniowe gromadzenie się beta-amyloidu wchodzącego w skład tzw. blaszek starczych oraz złogów (splątków) neurofibrilarnych zawierających fosforylowane białko tau [3]. Jedną z dominujących obecnie hipotez tłumaczących patogenezę AD jest koncepcja tzw. kaskady amyloidowej. Zgodnie z nią, gromadzące się złogi amyloidu formujące blaszki starcze posiadają lub osiągają na pewnym etapie przekształceń właściwości neurotoksyczne, co prowadzi do uszkodzenia i śmierci otaczających je neuronów. Wprawdzie koncepcja ta jest poparta szeregiem dowodów, nadal jednak wiele jej elementów czeka na wyjaśnienie. Przede wszystkim nie jest jasne, które z elementów wchodzących w skład amyloidu mają zasadnicze znaczenie w niszczeniu komórek nerwowych, czy dotyczy to w większym stopniu rozpuszczalnych amyloidowych oligomerów czy też

formujących je nieprawidłowo sfałdowanych monomerów A $\beta$ , a może innych elementów tworzących płytki [4]. W części badań wskazano na rozpuszczalne oligomery A $\beta$  jako te elementy, które w większym stopniu niż nierozpuszczalne elementy płytek odpowiadają za inicjację neurotoksyczności i dalszej progresji procesu neurozwyrodnieniowego [5,6]. Jednak w chwili obecnej w większości opracowań wskazuje się, że zarówno rozpuszczalne oligomery, jak i nierozpuszczalne płytki mają działanie neurotoksyczne [7].

Ponieważ za podstawowe histopatologiczne wykładniki procesu alzheimerowskiego uważa się złoże amyloidu i splątki neurofibrylarne zawierające białko tau, od dawna istniał spór o to, który z tych elementów warunkuje inicjację procesu zwyrodnieniowego. Problem stanowi to, że o ile istnieje korelacja nasilenia zaburzeń poznawczych z patologią tau, to już nie ma takiego związku w odniesieniu do amyloidu [8]. Długofalowe obserwacje z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej ujawniły, że złoże białka tau początkowo zlokalizowane w przyśrodkowej części płatów skroniowych, rozprzestrzeniając się do kory nowej pojawiały się później niż złoże amyloidu. Wydaje się, że dopiero przy pewnej kumulacji amyloidu w korze rozpoczyna się proces niszczenia neuronów, którego wynikiem jest gromadzenie się splątków neurofibrylarnych [9]. Innym ważnym elementem koncepcji tzw. kaskady amyloidowej jest założenie, że do pierwotnej akumulacji (należałoby powiedzieć raczej nadmiernej akumulacji) A $\beta$  (amyloidu-beta) dochodzi wskutek zachwiana równowagi pomiędzy produkcją A $\beta$  a jego usuwaniem, w czym istotną rolę odgrywa aktywność szeregu enzymów z grupy sekretaz [10]. Białkowe monomery wykazują tendencję do agregacji w większe oligomery, które mogą przekształcać się w nierozpuszczalne struktury deponowane w mózgu jako blaszki amyloidowe. Pojawianie się blaszek amyloidowych w mózgowiu ma poprzedzać pojawienie się klinicznych objawów otępienia o wiele lat [11]. W modelu zwierzęcym wykazano, że redukcja płytek amyloidowych prowadzi do normalizacji gospodarki wapniowej, poprawia aktywność neuronalną i redukuje stres oksydacyjny w mózgu [12,13].

Niezwykle istotne jest pytanie o początek naszkicowanych powyżej procesów i o ich dynamikę. Odpowiedź na to pytanie pozwala zrozumieć wielkie trudności jakie wiążą się z badaniami nad AD. Bowiem początek rozumiany jako nadmierne gromadzenie się amyloidu może poprzedzać kliniczną manifestację

choroby nawet o 15, a według niektórych i o 20 lat [11]. Jeżeli natomiast chodzi o dynamikę procesu to jest ona niezwykle zróżnicowana tak u poszczególnych osób, jak i na różnych etapach procesu neurozwyrodnieniowego.

Do czerwca ubiegłego roku leki zarejestrowane do stosowania w AD nie wpływały na procesy patogenetyczne procesu otępiennego, co oznacza, że nie powodowały zahamowania lub przynajmniej spowolnienia tego procesu. Wszystkie one usprawniają zachowane jeszcze w degenerującym się mózgowiu procesy neurotransmisji, co u niektórych pacjentów przekłada się na dłuższe utrzymywanie się pewnych funkcji klinicznych. Zarówno pierwszy wprowadzony do stosowania klinicznego lek – takryna (1993 – USA; wycofany z uwagi na działanie hepatotoksyczne) jak i kolejne: donepezil (1996 – USA), riwastygmina (1997 – USA) oraz galantamina (2000 – Szwecja) opierają swoje działanie na usprawnieniu transmisji cholinergicznej, poprzez inhibicję acetylocholinesterazy [14]. Kolejny wprowadzony do lecznictwa środek – memantyna (2002 – USA) jest niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA. Wprowadzenie tego leku oparte było na obserwacji dysfunkcji w transmisji glutaminianergicznej w AD [15]. Niestety nie udowodniono aby którykolwiek z tych środków wpływał hamująco na proces neurozwyrodnieniowy. Ich działanie jest typowo objawowe, a sens ich stosowania niekiedy poddawany jest dyskusji. Przykładowo w opublikowanym w 2001 roku raporcie Americal Academy of Neurology zwrócono uwagę na korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów acetylocholinesterazy, jednak skuteczność tych środków uznano za niewielką [16]. Jak wskazują opracowania podsumowujące opublikowane dotychczas badania randomizowane, z kontrolą placebo, wyższość substancji czynnej w stosunku do placebo w odniesieniu do skuteczności nie przekracza 10% [17].

Pomimo bardzo intensywnych wysiłków od czasu zarejestrowania memantyny (2002) na rynku nie pojawiła się żadna nowa cząsteczka (pomijam preparat złożony z donepezilu i memantyny). Nie znaczy to wcale, że przez ten okres nie prowadzono badań w tym kierunku. Projektów na różnym etapie realizacji było bardzo dużo i pochłonęły one imponujące środki. Wystarczy wspomnieć, że na same badania finansowane ze środków federalnych jedynie w 2019 roku przeznaczono w USA 2,34 mld dolarów [18]. Nic więc dziwnego, że informacja o zarejestrowaniu środka, który ma mieć wpływ modyfikujący, rozumiany jako

spowalniający proces neurodegeneracyjny w AD ogłoszona przez FDA (US Food and Drug Administration) 7 czerwca 2021 wywołała wielkie poruszenie. Można by przypuszczać, że bardziej właściwym określeniem opisującym tego rodzaju wydarzenie powinno być słowo entuzjazm, tymczasem nastroje zostały mocno stonowane przez okoliczności towarzyszące owej rejestracji. Chodzi naturalnie o preparat firmy Biogen Aducanumab (Aduhelm™), który jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wzmacnia usuwanie beta-amyloidowych blaszek z mózgowia.

Badania nad potencjalnym zastosowaniem przeciwciał w próbach modyfikacji przebiegu AD mają już dość długą historię. Datują się od roku 1999, kiedy to Schenk i wsp. ogłosili, że aktywna immunizacja skierowana przeciwko A $\beta$  (amyloidowi-beta) odwraca kierunek zmian zwyrodnieniowych u transgenicznym myszy [19]. Kierunek ten wzbudził prawdziwy entuzjazm, a prezentacjom wyników wstępnych podczas konferencji naukowych towarzyszyło ogromne zainteresowanie, rzadko spotykane przy tego rodzaju wydarzeniach. Niestety badania u ludzi trzeba było przerwać z uwagi na przypadki zapalenia mózgu wywołane cytotoksycznymi komórkami T [20]. Po kilku latach przerwy ponownie podjęto temat, tym razem z zastosowaniem takich środków, których działanie pozwoli uniknąć burzliwej odpowiedzi ze strony komórek T [21]. Badaniom poddano cały szereg cząsteczek, które miały eliminować A $\beta$  i w konsekwencji zredukować jego neurotoksyczny wpływ na komórki mózgowe. Tymczasem wyniki kolejnych wielośrodkowych, randomizowanych opartych na dużych grupach badań przynosiły rozczarowujące wyniki [22]. Nie inaczej jak się mogło wydawać miało być z aducanumabem (BIIB037, ADU). Firma Biogen zarejestrowała w sierpniu 2015 roku badania (a właściwie dwa bliźniacze badania), które w marcu 2019 roku zostały przerwane z powodu nieuzyskania oczekiwanych wyników, co wykazała śródkresowa analiza otrzymanych do końca grudnia 2018 roku wyników [23]. Informacja ta, z uwagi na wcześniejsze już badania z udziałem przeciwciał monoklonalnych lub szerzej środków, które miały prowadzić do redukcji A $\beta$ , nie wzbudziła zdziwienia. Jednak już po zakończeniu badań dokonano ponownych analiz, w tym włączając wyniki uzyskane w okresie od poprzedniej analizy do zakończenia badania. Okazało się wówczas, że w jedynym z badań („EMERGE”) wyniki wskazują na pozytywny efekt stosowania ADU, ale co interesujące w jego

bliźniaczym projekcie („EMERGE”) nie wykazano jakiegokolwiek korzyści terapeutycznych. Przełomowe w drodze ADU do uzyskania rejestracji (w USA jak na razie) były wyniki ogłoszone podczas konferencji w San Diego w grudniu 2019 roku, kiedy to wskazano na skuteczność ADU w każdym z prowadzonych badań (mowa o ENGAGE i EMERGE), jednak wyłącznie w odniesieniu do dawek wysokich [23]. W badaniu za dawkę wysoką przyjęto 10 mg/kg co 4 tygodnie dożylnie. W lipcu 2020 roku Biogen złożył aplikację do FDA, która w tym przypadku przyjęła przyspieszony tryb postępowania, zakończony wydaniem decyzji o dopuszczeniu ADU do stosowania w AD. Co istotne, w wydanej decyzji zaznaczono w pewnym sensie brak pewności co do wartości rejestrowanej substancji stawiając firmie Biogen wymóg przeprowadzenia do sierpnia 2029 roku ponownego, kontrolowanego badania randomizowanego (RTC) [24].

Rejestracja nowej cząsteczki w oparciu o przerwane (z powodu braku skuteczności!) dwa bliźniacze badania, różniące się od siebie istotnie w uzyskanych wynikach może co najmniej dziwić. Jednak dla lepszej oceny okoliczności wprowadzenia ADU na rynek konieczne wydaje się bliższe poznanie faktów związanych z nowym lekiem.

Przed wszystkim ADU podobnie jak i inne cząsteczki, które poddane zostały badaniom klinicznym (II lub III fazy) wcześniej zostały stosunkowo dobrze poznane. Historia ADU rozpoczęła się na dobre (według dostępnych informacji) w 2007 roku kiedy to firma Biogen zakupiła licencję od szwajcarskiej firmy Neurimmune. W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych u transgenicznym myszy wykazano, że ADU posiada zdolność do selektywnego wiązania ze skupiskami beta-amyloidu, zarówno z rozpuszczalnymi oligomerami jak i nierozpuszczalnymi włóknami. Ponadto wykazano zdolność ADU do penetracji do tkanki mózgowej i wiązania z blaszkami starczymi (amyloidowymi), a w konsekwencji redukcji ilości amyloidu w mózgowiu [25].

Ponadto zauważono jego wyraźnie większe powinowactwo do wiązania z agregatami beta-amyloidu w porównaniu do wiązania z monomerami [26]. Szczególnie należy zwrócić uwagę na różnice w powinowactwie do oligomerów/monomerów, argument ten będzie podnoszony w dyskusji nad wyższością kliniczną ADU w porównaniu do innych związków również wpływających na redukcję A $\beta$ . Istnieją pewne dane, które wskazują na istotne różnice w odniesieniu

do neurotoksyczności pomiędzy poszczególnymi formami amyloidu. To właśnie oligomerom przypisuje się kluczową rolę w inicjowaniu zmian prowadzących do niszczenia komórek nerwowych [4]. W innych badaniach wskazano na rozpuszczalne oligomery beta-amyloidu, jako te, korelujące z początkiem i dalszą progresją zaburzeń poznawczych [27]. Proces niszczenia połączeń synaptycznych przez oligomery A $\beta$  pociąga za sobą hyperfosforylację białek tau i uszkodzenie komórki nerwowej, co wykazano tak na modelach zwierzęcych, jak i w badaniach klinicznych [28]. ADU można określić jako monoklonalne przeciwciała skierowane zarówno przeciw agregatom rozpuszczalnych jak i nierozpuszczalnych form amyloidu, jednak o różnicowanej sile wiązania [29].

Najistotniejsze jednak dla dopuszczenia ADU do obrotu były badania kliniczne z udziałem pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera w początkowych stadiach lub prezentujących łagodne zaburzenia poznawcze (Mild Cognitive Impairment). W roku 2016 opublikowano wyniki badania (faza Ib) oparte na analizie stosowania ADU u 164 osób z łagodnie wyrażonymi objawami AD. Badani podzieleni byli na cztery grupy w zależności od stosowanej dawki ADU (od 1 mg/kg masy ciała do 10 mg/kg) oraz grupę placebo. Wyniki ujawniły silną korelację pomiędzy stosowaną dawką ADU i redukcją beta-amyloidu ocenianą w badaniu tomografią pozytonową (PET) oraz częściową zależnością pomiędzy dawką, a oceną funkcji poznawczych [26].

Obiecujące wyniki uzyskiwane w trakcie realizacji badania fazy Ib spowodowały podjęcie w 2015 roku dwóch (ale identycznych) badań (ENGAGE i EMERGE), które stanowiły ostatecznie podstawę do rejestracji leku. Parę słów należy poświęcić kryteriom włączenia do powyższych badań. Przede wszystkim ocena dotyczyła wyłącznie osób z łagodną postacią AD lub spełniających kryteria rozpoznania MCI (Mild Cognitive Impairment), u których w oparciu o badanie PET stwierdzono podwyższony poziom A $\beta$  w mózgowiu. Badani byli randomizowani do jednej z trzech grup: placebo, niska dawka, wysoka dawka. Łącznie do badań (obydwu) włączono 3285 pacjentów w wieku 50-85 lat. Lek podawano w formie wlewów dożylnych co 4 tygodnie [23].

Zarówno z badania fazy Ib jak i innych projektów dotyczących oceny środków wpływających na amyloid mózgowia wiadomym było, że mogą one prowadzić do zjawiska opisywanego w piśmiennic-

twie anglosaskim jako ARIA (ang. *Amyloid Related Imaging Abnormalities* – nieprawidłowości obrazowania związane z amyloidem). Przy czym rozróżnia się ARIA-e(edema) – wówczas kiedy dochodzi do obrzęku naczyńopochodnego lub wysięku w obrębie bruzd oraz ARIA-h(haemorrhages) kiedy obecne są mikrokrwotoki mózgowe lub miejscowa syderoza powierzchniowa. Występowanie zjawiska ARIA wydaje się być zależne od rodzaju genotypu APOE. Przypomnieć w tym miejscu można, że posiadanie jednej kopii  $\epsilon$ 4 zwiększa ryzyko AD (o późnym początku) od dwóch do trzech razy, natomiast osoby homozygotyczne prezentują piętnastokrotny wzrost ryzyka [30]. Dlatego zdecydowano u osób prezentujących genotyp (APOE)  $\epsilon$ 4 prowadzić leczenie mniejszymi dawkami (docelowo do 6 mg/kg w grupie o wyższym dawkowaniu i do 3 mg/kg w grupie o niższym dawkowaniu), natomiast u nie nosicieli  $\epsilon$ 4 docelowa dawka miała wynosić 10 mg/kg (wyższe dawkowanie) i 6 mg (niższe dawkowanie) [23]. W miarę jednak napływających wyników z badania fazy Ib uznano, że większość ze stwierdzanych przypadków ARIA miało przemijający charakter, ponadto nie dawało objawów klinicznych i nie pojawiała się po ponownym zastosowaniu leku (po stwierdzeniu lek czasowo odstawiano) [26]. W takiej sytuacji podjęto decyzję o zwiększeniu dawki ADU do 10 mg/kg również u nosicieli  $\epsilon$ 4, miało to miejsce w marcu 2017 roku [23]. Ten fakt będzie miał kluczowe znaczenie w późniejszej interpretacji wyników. Podstawą oceny była skala CDR-SB (Clinical Dementia Rating – sum of boxes), w której ocenia się następujące domeny: pamięć, orientacja, wydawanie sądów i rozwiązywanie problemów, funkcjonowanie społeczne, realizacja zainteresowań, samodzielność w odniesieniu do podstawowych czynności, każda domena oceniana jest w skali od 0 do 3 pkt. Na globalny wynik skali składa się suma poszczególnych domen. Istotną informacją jest taka, że wszyscy uczestnicy badania byli monitorowani poprzez systematyczne wykonywanie badań MRI oraz PET. Wreszcie podobnie jak i w innych badaniach klinicznych (fazy I – III) włączano jedynie osoby w stabilnym stanie somatycznym, spełniające szereg kryteriów bezpieczeństwa. Zaplanowano obserwację na 78 tygodni, w trakcie której uczestnicy powinni otrzymać 14 dawek leku.

Różnice w wynikach skali CDR-SB pomiędzy badaniem wyjściowym a końcowym w poszczególnych badaniach prezentowały się następująco (w każdej z grup notowano przyrost punktacji – „pogorszenie”):

ENGAGE- grupa placebo  $n = 545$  (liczba badanych poddana analizie) 1,56; mała dawka ( $n = 547$ ) 1,38; duża dawka ( $n = 555$ ) 1,59; EMERGE – grupa placebo ( $n = 548$ ) 1,74; mała dawka ( $n = 543$ ) 1,47; duża dawka ( $n = 547$ ) 1,35. Jedyną różnicę statystycznie istotną świadczącą na korzyść ADU zanotowano w odniesieniu do wyższych dawek w badaniu EMERGE (22% w porównaniu z placebo). Wyniki innych skal kontrolujących funkcje poznawcze lub objawy behawioralne (MMSE, Alzheimer's Disease Assessment Scale, Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living-MCI i Neuropsychiatric Inventory) były zgodne z wynikami CDR-SB [31].

Podstawowe pytanie, z którym musiał się zmierzyć Biogen brzmi dlaczego w identycznych badaniach uzyskano odmienne wyniki? Podano kilka wyjaśnień, jednak na ogół akceptowaną przyczyną jest różna ekspozycja na wysoką dawkę ADU (10 mg/kg). Z uwagi na wprowadzenie w trakcie badań amendmentu pozwalającego na zwiększenie dawki do 10 mg/kg (w grupie dawki wysokiej) u badanych z  $\epsilon 4$  w badaniu EMERGE znalazło się więcej osób z dłuższą ekspozycją na dawkę maksymalną. W tym miejscu należy się wyjaśnienie, że amendment pozwalający na zwiększenie dawki wprowadzono szybciej w badaniu EMERGE, które dodatkowo zaczęło się miesiąc po ENGAGE, przez co więcej osób z badania EMERGE przyjęło pełnych 14 dawek w maksymalnej wielkości (10 mg/kg) [32].

Ciekawym spostrzeżeniem płynącym z badań jest stwierdzenie odmiennej reakcji w odniesieniu do skuteczności leczenia ADU w zależności od nosicielstwa  $\epsilon 4$ . Okazało się bowiem, że osoby niebędące nosicielami  $\epsilon 4$ , pomimo otrzymania pełnych 14 dawek 10 mg/kg nie różniły się istotnie od grupy placebo w odniesieniu do różnicy w uzyskanych wynikach skalą CDR-SB i dotyczyło to obydwu badań (ENGAGE and EMERGE). Jest to kolejny dowód na daleko posuniętą heterogeniczność AD, która jak widać ma zasadnicze znaczenie tak dla odpowiedzi terapeutycznej, jak i profilu bezpieczeństwa stosowanych terapii.

To co nie budzi wątpliwości u obu badaniach to związek pomiędzy stosowaniem ADU i poziomem amyloidu w mózgowiu w ocenie PET. Zarówno w ENGAGE jak i EMERGE poziom ten korelował z dawką ADU. W 26 tygodniu kiedy stosowane dawki były takie same we wszystkich grupach (wymóg stopniowego podnoszenia dawki) również poziom amyloidu był zbliżony w każdej z grup z leczeniem aktywnym, różnice następowały w późniejszym okre-

sie wraz z różnicowaniem dawek leku [31]. Oczywiście można w tym miejscu postawić zarzut, że amyloid nie koreluje z poziomem zaburzeń poznawczych, a więc jego redukcja nie musi dowodzić terapeutycznego działania badanej substancji. Jednak w świetle tego co wyżej zasygnalizowano amyloid, a ściślej, pewne jego składniki przyczyniają się do procesu neurodegeneracji, czego już bezpośrednim wykładnikiem ma być białko tau. Pomiędzy narastaniem złogów amyloidu a pojawianiem się splotków neurofibrylarnych (zawierających białko tau) nie ma prostej zależności, zapewne znaczenie ma cały szereg innych, w zdecydowanej większości niepoznanych czynników. W omawianych badaniach białko tau również było przedmiotem zainteresowania. Analizowano poziom t-tau (całkowitego tau (ang. *total-tau*), i p-tau (hyperfosforylowane białko tau (ang. *phospho-tau*) w płynie mózgowo-rdzeniowym. W badaniu EMERGE stwierdzono dla obu postaci zależność pomiędzy dawką a poziomem w płynie, natomiast w badaniu ENGAGE taka zależność dotyczyła tylko t-tau. Ponadto analiza poziomu tau miała miejsce przy ocenie PET. Uwidoczniono związek stopnia akumulacji białka tau w płacie skroniowym z dawką ADU, jednak niewielka liczba badanych, u których tego rodzaju analizy przeprowadzono, nie pozwala na wyciągnięcie wiążących wniosków [33].

W trakcie rejestracji kluczowe znaczenie ma ocena profilu bezpieczeństwa danej substancji. Objawy niepożądane zanotowano u 90,7% pacjentów leczonych środkiem aktywnym i u 86,9 % w grupie placebo. Do najczęstszych objawów należały bóle głowy, upadki, biegunki. Z powodu objawów ubocznych zaniechano stosowania leczenia u 9,1% w grupach aktywnych i 4,1% w grupie placebo. Jednak największe znaczenie z uwagi na wyraźne powiązanie ze środkiem badanym mają przypadki wystąpienia ARIA, które pojawiło się u 35% otrzymujących ADU. Wystąpienie ARIA wykazywało związek z wielkością dawki oraz z nosicielstwem  $\epsilon 4$ . Większość z osób ze stwierdzonym ARIA nie doświadczało jakichkolwiek objawów klinicznych. Jeżeli wystąpiły objawy towarzyszące to zwykle miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. W grupie wyższych dawek bóle głowy wystąpiły u 46,6% osób ze stwierdzonym ARIA, splotanie u 14,6% oraz zawroty głowy u 10,7%. Ponadto u 19,1% stwierdzono mikrokrwotoki, 0,3% doświadczyło bardziej masywnych krwotoków a 14,7% syderozę [31].

Fakt, że w grupie z wyższym dawkowaniem 41,3% uczestników doświadczyło ARIE może mieć duże zna-

czenie dla przyszłej praktyki klinicznej. Trzeba bowiem zwrócić uwagę, że osoby w trakcie badania poddane były systematycznej kontroli radiologicznej i w przypadku wystąpienia ARIE zawsze była możliwość wstrzymania czasowego lub całkowitego odstawienia leku, co jak można przypuszczać zapobiegało dalszemu narastaniu zmian. Można mieć pewne wątpliwości czy w szerokiej praktyce klinicznej będzie zawsze istniała możliwość zapewnienia osobom leczonym podobnej kontroli, w placówkach do tego odpowiednio przygotowanych.

Wątpliwości dotyczących wprowadzenia na rynek ADU jest znacznie więcej. W tym miejscu może jeszcze warto przyrzeć się postulowanej we wnioskach z badań skuteczności ADU. Jak podano powyżej w badaniu EMERGE wielkość progresji w grupie badanych otrzymujących wyższe dawki wyniosła 1,35 pkt wg skali CDR-SB, czyli istotnie mniej niż w grupie placebo. Jednak zdaniem niektórych decydujące znaczenie mógł mieć fakt, że w grupie placebo w badaniu EMERGE z powodów losowych (heterogeniczność AD) znalazło się więcej osób z szybszą progresją choroby, co nie miało miejsca w przypadku badania ENGAGE [33].

Należy przede wszystkim zwrócić uwagę, że uzyskane wyniki nie dowodzą zatrzymania procesu neurodegeneracyjnego. Wskazują one, że progresja procesu cały czas ma miejsce, można mówić jedynie o jej spowolnieniu. Stopień progresji zaburzeń w AD jest niezwykle zróżnicowany u poszczególnych osób i uwarunkowany wieloma czynnikami, w tym początkowym stopniem nasilenia zaburzeń poznawczych oraz genotypem APOE [34]. Zwłaszcza ten ostatni czynnik wydaje się bardzo istotny, bowiem może tłumaczyć dlaczego jedynie u nosicieli ε4 stwierdzono pozytywny wpływ ADU w badaniu EMERGE.

Podsumowując badania, które stały się podstawą zarejestrowania ADU w Stanach Zjednoczonych do stosowania w chorobie Alzheimera należy podkreślić, że stosując dawkę 10mg/kg we wlewach dożylnych co cztery tygodnie przez okres 1,5 roku uzyskano u części badanych spowolnienie narastania zaburzeń otępiennych. Dotyczyło to przede wszystkim osób z genotypem ε4, nie oznacza to jednak, że pozostałe osoby nie mogą odnieść korzyści. Jednak wydaje się, że dla wykazania zmian konieczna jest dłuższa obserwacja.

Bardzo istotne jest zwrócenie uwagi na metodologię badania. Włączono jedynie osoby z niewielkim nasileniem zmian otępiennych (łagodne postacie AD oraz MCI), u których wykazano ponadprzeciętną

akumulację amyloidu w mózgowiu. Nie ma wobec tego podstaw aby można było oczekiwać pozytywnego efektu terapeutycznego w bardziej zaawansowanych stanach choroby. Ponadto przy kwalifikacji do badania rygorystycznie przestrzegano spełnienia kryteriów diagnostycznych dla rozpoznania AD lub MCI. Jest to ważne ponieważ zastosowanie ADU u pacjenta z inną przyczyną otępienia może być nie tylko nieefektywne, ale również niebezpieczne. Wreszcie w trakcie stosowania leczenia pacjenci byli ściśle monitorowani, w tym w regularnych odstęпах czasu mieli wykonywane badania neuroobrazowe, co jak można przypuszczać pozwoliło na zminimalizowanie ewentualnych niekorzystnych następstw związanych z wystąpieniem ARIA. Dopiero wzięcie pod uwagę tych wszystkich warunków może być podstawą do zastosowania leku w praktyce.

W Unii Europejskiej, a więc i w Polsce, lek w chwili obecnej nie jest zarejestrowany. Jaką decyzję podejmie EMA i kiedy nie wiadomo. Jednak pewne przesłanki każą przypuszczać, że jest szansa na dopuszczenie ADU również na rynek europejski. W takim jednak przypadku należałoby oczekiwać, że rejestracji towarzyszyć będzie ściśle określenie wskazań do jego stosowania i warunków w jakich może być prowadzona terapia. Dzięki temu lekarz kwalifikujący do terapii ADU będzie miał możliwość podjęcia racjonalnej decyzji bez presji otoczenia, które co zrozumiałe, będzie się domagało „leku na Alzheimera”. Nie jest tajemnicą, że na decyzję FDA duży wpływ miały organizacje zrzeszające chorych i ich rodziny, którzy z niecierpliwością oczekują na lek, który da im nadzieję przynajmniej na spowolnienie procesu. Tym faktem można też tłumaczyć zarejestrowanie ADU pomimo nie do końca przekonujących wyników uzyskanych w badaniach. W innej sytuacji, wówczas kiedy istniałaby jakaś alternatywna metoda skutecznego postępowania, prawdopodobnie Biogen zostałby zobligowany do przeprowadzenia ponownego badania, którego wyniki byłyby rozstrzygające w procesie rejestracji. W tej sytuacji jednak oczekiwanie do sierpnia 2029 roku (wymóg FDA przeprowadzenia ponownego badania) bez uprzedniej rejestracji byłby nie do przyjęcia dla osób najbardziej zainteresowanych, czyli pacjentów i ich rodzin.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Leszek Bidzan  
Klinika Psychiatrii Rozwojowej,  
Zaburzeń Psychotycznych i Wiekui Podeszłego  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Srebrniki 1; 80-282 Gdańsk  
☎ (+48 58) 344 60 85  
✉ leszekbidzan@gumed.edu.pl

### Piśmiennictwo / References

1. <https://www.alz.co.uk/research/statistic>.
2. Hurd MD, Martorell P, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med*. 2013;369:489-90.
3. Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):975-99.
4. Tolar M, Abushakra S, Sabbagh M. The path forward in Alzheimer's disease therapeutics: reevaluating the amyloid cascade hypothesis. *Alzheimers Dement* 2019;1-8.
5. Yang T, Li S, Xu H, Walsh DM, Selkoe DJ. Large soluble oligomers of amyloid-protein from Alzheimer's brain are far less neuroactive than the smaller oligomers to which they dissociate. *J Neurosci*. 2017;37(1):152-63.
6. Hong W, Wang Z, Liu W, et al. Diffusible, highly bioactive oligomers represent a critical minority of soluble A $\beta$  in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol*. 2018;136(1):19-40.
7. Meyer-Luehmann M, Spires-Jones TL, Prada C, et al. Rapid appearance and local toxicity of amyloid-beta plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature*. 2008;451:720-4.
8. Wisman LA, Sahin G, Maingay M, et al. Functional convergence of dopaminergic and cholinergic input is critical for hippocampus-dependent working memory. *J Neurosci*. 2008;28:7797-807.
9. Hanseeuw BJ, Betensky RA, Jacobs H, Schultz AP, Sepulcre J, Becker JA, et al. Association of amyloid and tau with cognition in preclinical Alzheimer disease: a longitudinal study. *JAMA Neurol*. 2019;76(8):915-24.
10. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297:353-6.
11. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12:357-67.
12. Rozkalne A, Spires-Jones TL, Stern EA, Hyman BT. A single dose of passive immunotherapy has extended benefits on synapses and neurites in an Alzheimer's disease mouse model. *Brain Res*. 2009;1280:178-85.
13. Spires-Jones TL, Mielke ML, Rozkalne A, et al. Passive immunotherapy rapidly increases structural plasticity in a mouse model of Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*. 2009;33:213-20.
14. Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: Few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6:37-43.
15. Ondrejčák T, Klyubin I, Hu NW, et al. Alzheimer's disease amyloid beta-protein and synaptic function. *Neuromolecular Med*. 2010;12:13-26.
16. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
17. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *CMAJ*. 2003;169:557-64.
18. <https://www.alzforum.org/news/community-news/senate-approves-234-billion-budget-alzheimers-research>.
19. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999;400:173-7.
20. Wang CY, Wang PN, Chiu MJ, et al. UB-311, a novel UBTh((R)) amyloid beta peptide vaccine for mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* 2017;3:262-72.
21. De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, et al. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1971-6.
22. Hu X, Das B, Hou H, et al. BACE1 deletion in the adult mouse reverses reformed amyloid deposition and improves cognitive functions. *J Exp Med* 2018;215:927-40.

23. EMERGE and ENGAGE Topline Results: Two Phase 3 Studies to Evaluate Aducanumab in Patients With Early Alzheimer's Disease. (<https://investors.biogen.com/static-files/ddd45672-9c7e-4c99-8a06-3b557697c06f>). 2019.
24. Dunn WH. BLA Accelerated Approval. In: Administration USFaD, ed. [accessdata.fda.gov](https://www.accessdata.fda.gov): United States Food and Drug Administration; 2021.
25. Bussiere T, Weinreb PH, Dunstan RW, et al. Differential in vitro and in vivo binding profiles of BIIB037 and other anti- $\beta$  clinical antibody candidates. *Neurodegener Dis*. 2013;11(Suppl 1).
26. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces  $A\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537:50-6.
27. Sengupta U, Nilson N, Kaye R. The role of amyloid- $\beta$  oligomers in toxicity, propagation, and immunotherapy. *E Bio Med*. 2016;6:42-9.
28. Chabrier MA, Blurton-Jones M, Agazaryan AA, Nerhus JL, Martinez-Coria H, LaFerla FM. Soluble  $A\beta$  promotes wild-type tau pathology in vivo. *J Neurosci*. 2012;32(48):17345-50.
29. Alexander GC, Knopman DS, Emerson SS, et al. Revisiting FDA Approval of Aducanumab. *N Engl J Med*. 2021;385(9):769-71.
30. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997;278(16):1349-56.
31. Food and Drug Administration. Combined FDA and Applicant PCNS Drugs Advisory Committee Briefing Document. 2020.
32. Haeberlein SB, Smirnakis K. Aducanumab for the Treatment of Alzheimer's Disease: Biogen Presentation. 2020.
33. Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimer's and Dementia*. 2021;17:696-701.
34. Williams MW, Storandt M, Roe CM, Morris JC. Progression of Alzheimer disease as measured by Clinical Dementia Rating sum of boxes scores. *Alzheimer's and Dement*. 2013;9:39-44.