

Adukanumab i lecanemab – dwa nowe przeciwciała przeciw patologicznym formom amyloidu beta w terapii choroby Alzheimerera

Jakub Wojcieszak¹

¹Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Jakub Wojcieszak,
Zakład Farmakodynamiki,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, Polska;
e-mail: jakub.wojcieszak@umed.lodz.pl

Źródła finansowania

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
(503/3-011-01/503-31-001-19-00)

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.03.30

Zaakceptowano: 2023.05.16

Opublikowano on-line: 2023.05.25

DOI

10.32383/farmpol/166243


ORCID

Jakub Wojcieszak -  0000-0001-9903-7206

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

[https://creativecommons.org/licenses/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

[by-nc/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Aducanumab and lecanemab – two novel antibodies against pathologic species of amyloid beta in the treatment of Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia worldwide. According to the widely accepted theory, it is caused by neurodegeneration initiated by the deposition of a pathological protein, amyloid β , in the brain. Amyloid β can aggregate to form neurotoxic oligomers, which also contribute to other pathological changes: hyperphosphorylation of the Tau protein and its deposition in the form of neurofibrillary tangles, and neuroinflammation. Despite the considerable efforts of the scientific community and pharmaceutical companies, no new drug against AD has been registered over the last decades. In addition, the four drugs currently available in Europe act only symptomatically and do not inhibit the progression of pathophysiological changes that cause the disease. Over the past two years, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved two new drugs modifying the course of Alzheimer's disease – monoclonal antibodies against toxic forms of amyloid β : aducanumab and lecanemab. Both drugs have been approved using an accelerated pathway based on their effectiveness in reducing amyloid content in patients' brains. This caused controversy among the scientific community because these preparations were approved based on surrogate endpoints of clinical trials whose primary endpoints, i.e. a significant slowing of the progression of dementia, were not achieved, and therefore the clinical efficacy of these antibodies has not been unequivocally demonstrated. Safety of the therapy brings another concerns. In studies of both medicines, changes in the brains of patients, such as edema, micro- and macrohaemorrhages, were observed. At present, both antibodies have not received a positive opinion from the European Medicines Agency (EMA). Since it is believed that passive immunization with humanized monoclonal antibodies may be a new and groundbreaking form of AD therapy, the research done on aducanumab and lecanemab deserves attention. The paper discusses in detail data from preclinical and clinical studies published by the manufacturers of both preparations.

Keywords: antibodies, Alzheimer's disease, amyloid beta, aducanumab, lecanemab.

© Farm Pol, 2023, 79(1): 21–31

Wykaz skrótów

AChE	– acetylocholinoesteraza	EMA	– Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
AD	– choroba Alzheimera (ang. <i>Alzheimer's disease</i>)	EMBARK	– badanie kliniczne adukanumabu (NCT04241068)
AHEAD 3–45	– badanie kliniczne lekanemabu (NCT04468659)	EMERGE	– badanie kliniczne adukanumabu (NCT02484547)
APOE	– apolipoproteina E	ENGAGE	– badanie kliniczne adukanumabu (NCT02477800)
APP	– białko prekursorowe amyloidu (ang. <i>amyloid precursor protein</i>)	ENVISION	– badanie kliniczne adukanumabu (NCT05310071)
ARIA	– nieprawidłowości w obrazowaniu mózgu związane z amyloidem (ang. <i>amyloid-related imaging abnormalities</i>)	EOAD	– choroba Alzheimera o wczesnym początku (ang. <i>early onset Alzheimer's disease</i>)
ARIA-E	– nieprawidłowości w obrazowaniu mózgu związane z amyloidem – obrzęki (ang. <i>amyloid-related imaging abnormalities – oedema</i>)	FDA	– Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
ARIA-H	– nieprawidłowości w obrazowaniu mózgu związane z amyloidem – krwotoki (ang. <i>amyloid-related imaging abnormalities – haemorrhages</i>)	LOAD	– choroba Alzheimera o późnym początku (ang. <i>late onset Alzheimer's disease</i>)
A β	– amyloid β	MCI	– łagodne zaburzenia poznawcze (ang. <i>mild cognitive impairment</i>)
BACE	– β -sekretaza	MRI	– obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
Clarity AD	– badanie kliniczne lekanemabu (NCT03887455)	NFT	– spletki neurofibrylarne (ang. <i>neurofibrillary tangles</i>)
CSF	– płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. <i>cerebrospinal fluid</i>)	NMDA	– N-metylo-D-asparaginian
DIAN-TU	– badanie kliniczne lekanemabu (NCT05269394)	PET	– pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
ED ₉₀	– najprostsza dawka osiągająca 90% efektu terapeutycznego (szczegółowe wyjaśnienie w tekście)	PRIME	– badanie kliniczne adukanumabu (NCT01677572)
		PSEN1, PSEN2	– presenilina1, presenilina 2
		WHO	– Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Wprowadzenie

Choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) jest najczęstszą przyczyną otępienia na świecie. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), obecnie żyje około 55 milionów osób z otępieniem na całym świecie, z czego choroba Alzheimera odpowiada za ok. 60–70% przypadków [1]. Choroba Alzheimera jest przewlekłą chorobą neurodegeneracyjną, w przebiegu której dochodzi do postępującego ubytku komórek nerwowych w mózgu. Chociaż w zdecydowanej większości przypadków pierwsze objawy kliniczne pojawiają się po 60–65 roku życia, procesy patologiczne prowadzące do neurodegeneracji rozpoczynają się nawet o 30 lat wcześniej [2, 3]. Objawy prodromalne AD, często określane jako łagodne zaburzenia poznawcze (*mild cognitive impairment*, MCI), obejmują najczęściej zaburzenia pamięci epizodycznej zgłaszane przez pacjenta, jego rodzinę lub lekarza, przy czym osoba taka nadal jest w pełni samodzielna [2]. Następnie, najczęściej w ciągu kilku lat, w wyniku postępującej neurodegeneracji i atrofii mózgu dochodzi do progresji MCI do pełnoobjawowej AD, której symptomy obejmują: zaburzenia poznawcze, w szczególności dotyczące pamięci epizodycznej,

trudności w doborze słownictwa, upośledzoną orientację przestrzenną, kłopoty z rozpoznawaniem twarzy, aleksję (niezdolność rozumienia słowa pisanego), agnozję i apraksję (nieumiejętność rozpoznawania i posługiwania się przedmiotami), zaburzenia rozumowania, osądu i rozwiązywania problemów [2, 4].

Obecnie możliwości farmakoterapii choroby Alzheimera są bardzo ograniczone. Na polskim rynku dostępne są 4 leki wskazane w terapii AD. Są to donepezyl, galantamina i rywastygmina należące do odwracalnych inhibitorów acetylocholinoesterazy (AChE) oraz memantyna – niekompetycyjny antagonist receptorów NMDA dla glutaminianu. Inhibitory AChE zostały dopuszczone do stosowania w terapii AD po raz pierwszy w latach: 1996 (donepezyl), 1997 (rywastygmina) i 2000 (galantamina), podczas gdy memantynę zarejestrowano po raz pierwszy w 2002 r. [5–9]. Na uwagę zasługuje fakt, że w ciągu ostatnich dwóch dekad nie wprowadzono na rynek europejski żadnego nowego leku wskazanego w terapii AD. Wszystkie leki obecnie stosowane w terapii AD działają wyłącznie objawowo, tzn. polepszają funkcjonowanie pacjenta, jednak nie hamują procesów patofizjologicznych prowadzących do rozwoju i progresji choroby. Inhibitory AChE

zwiększając dostępność acetylocholino w szczylinach synaptycznych w ośrodkowym układzie nerwowym, dzięki czemu nasilają przekaźniczo cholinergiczne, prowadząc do poprawy funkcji kognitywnych, behawioralnych i społecznych pacjentów [10]. Są one wskazane w terapii łagodnej do średniozaawansowanej postaci AD. Z wymienionych leków na uwagę zasługuje rywastygmina, która jest dostępna także w postaci systemów transdermalnych, co zmniejsza częstotliwość występowania żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych, charakterystycznych dla tej grupy leków [5–7]. Ponadto, rywastygmina ma zdolność do blokowania butyrylocholinoesterazy (BChE), będącej drugim enzymem zdolnym do hydrolizy acetylocholino, choć z mniejszym powinowactwem w porównaniu z AChE. Aktywność BChE ulega zwiększeniu podczas stosowania inhibitorów AChE, co może prowadzić do rozwoju tolerancji na działanie leków. Zdolność rywastygminy do hamowania obu enzymów ma przeciwdziałać temu zjawisku [9]. Memantyna jest zarejestrowana w terapii AD o nasileniu umiarkowanie ciężkim do ciężkiego. Mechanizm działania memantyny polega na ochronie neuronów przed ekscytotoksycznością związaną z nadmiarem glutaminianu uwalnianego do szczeliny synaptycznej. Działając jako niekompetycyjny antagonist receptorów NMDA, memantyna zmniejsza napływ jonów wapniowych przez kanały jonowe w odpowiedzi na interakcję glutaminianu z receptorem, co chroni komórki przed uszkodzeniem, a zatem spowalnia narastanie objawów otępienia [8, 9].

Trudności w opracowaniu nowych leków hamujących progresję AD wynikają z wielu czynników. Można do nich zaliczyć m.in. heterogenność choroby, jej złożony patomechanizm oraz fakt, że pierwsze objawy kliniczne pojawiają się po wielu latach od rozpoczęcia procesów patofizjologicznych, czyli wówczas kiedy neurodegeneracja jest już bardzo zaawansowana. Zgodnie z powszechnie akceptowaną teorią powstała na początku lat 90. XX wieku, u podłoża choroby Alzheimera leży nagromadzenie się patologicznego białka, amyloidu β w przestrzeni zewnątrzkomórkowej mózgu [11]. Toksyczna postać amyloidu β ($A\beta_{42}$) składa się z jednego łańcucha peptydowego o długości 42 aminokwasów. $A\beta_{42}$ powstaje z białka prekursorowego amyloidu (*amyloid precursor protein*, APP), w wyniku sekwencji reakcji proteolitycznych katalizowanych kolejno przez β -sekretazę i γ -sekretazę. Tak powstały peptyd tworzy rozpuszczalne oligomery, które uczestniczą w powstaniu szeregu zmian patologicznych odpowiedzialnych za progresję choroby. Wykazano, że oligomery $A\beta_{42}$ prowadzą do spadku liczby synaps, hamowania długotrwałego wzmocnienia

synaptycznego, nasilania długotrwałego osłabienia synaptycznego oraz do hiperfosforylacji związanego z mikrotubulami białka Tau. Dalsza agregacja oligomerów $A\beta_{42}$ prowadzi do powstawania słabo rozpuszczalnych protofibrili oraz nierozpuszczalnych fibrili amyloidu β , odkładających się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej w postaci blaszek amyloidowych [11].

Nadmiernie ufosforylowane białko Tau traci swoją fizjologiczną funkcję stabilizacji mikrotubuli oraz wytrąca się w cytoplazmie neuronów, tworząc charakterystyczne, neurotoksyczne spletki neurofibrylarne (ang. *neurofibrillary tangles*, NFT). Ponadto, wykazano że hiperfosforylowane białko Tau zmienia konformację prawidłowego Tau w komórce w sposób typowy dla prionów. Oligomery hiperfosforylowanego Tau podlegają endocytozie przez sąsiednie neurony, zapoczątkowując w nich kaskadę negatywnych zmian, co stanowi mechanizm rozprzestrzeniania się tej patologii w mózgu. Neurony dotknięte tauopatią początkowo cechują się zaburzeniami uwalniania neuroprzekaźników i utratą plastyczności synaptycznej, po czym obumierają, co prowadzi do neurodegeneracji i atrofii mózgu [11, 12].

Toksyczne formy $A\beta_{42}$ aktywują komórki mikrogleju i astrocyty, prowadząc do rozwoju przewlekłego zapalenia w ośrodkowym układzie nerwowym, które przyczynia się do dalszego ubytku synaps i neuronów. Obecnie jest ono uznawane, obok blaszek amyloidowych i spletek neurofibrylarnych, za jedną z trzech głównych cech patologicznych AD [11].

Na uwagę zasługują też inne teorie dotyczące patomechanizmu AD. Najstarszą z nich jest teoria cholinergiczna wskazująca zaburzenia przekaźnictwa cholinergicznego jako przyczynę otępienia. Acetylocholina działając na receptory nikotynowe i muskarynowe w ośrodkowym układzie nerwowym jest odpowiedzialna za procesy pamięciowe. Na podstawie tej teorii wprowadzono na rynek inhibitory AChE, które skutecznie poprawiają zdolności poznawcze pacjentów we wczesnej fazie AD. Warto nadmienić, że teoria cholinergiczna nie stoi w sprzeczności z teorią amyloidową. Kaskada przemian zapoczątkowana przez patologiczne formy $A\beta$ prowadzi do neurodegeneracji m.in. neuronów cholinergicznym [10]. W ostatnim czasie sporo uwagi poświęca się też roli mechanizmów epigenetycznych, takich jak metylacja DNA, oraz metylacja, acetylacja, fosforylacja i ubikwitynacja histonów w patomechanizmie choroby Alzheimera [13].

Ze względu na wiek, w którym występują objawy otępienia, chorobę Alzheimera dzieli się na dwie postaci: o wczesnym początku (*early onset Alzheimer's disease*, EOAD), stanowiącą

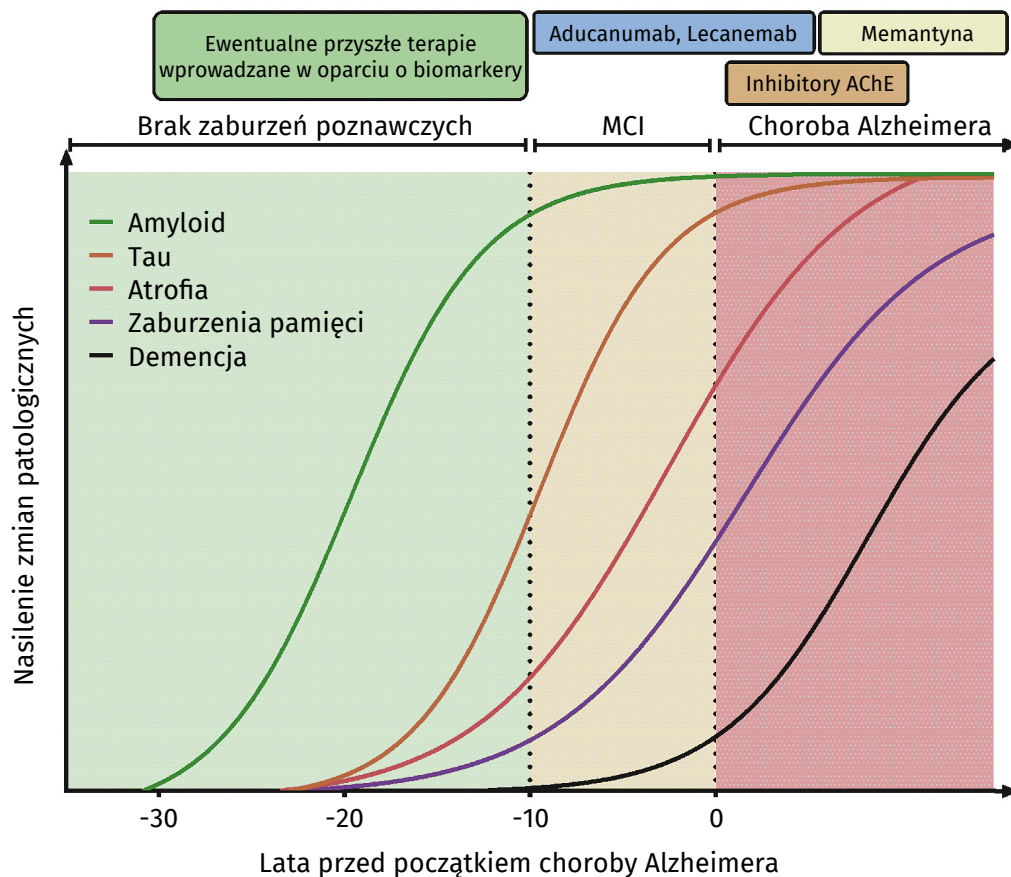
poniżej 5% wszystkich przypadków oraz o późnym początku (*late onset Alzheimer's disease*, LOAD), stanowiącą ponad 95% wszystkich zachorowań. Zgodnie z definicją, w EOAD objawy kliniczne występują przed ukończeniem 65 roku życia, chociaż bardzo często pojawiają się już w 4. lub 5. dekadzie życia. Choroba Alzheimera o wczesnym początku niemal zawsze jest uwarunkowana genetycznie. U jej podłoża leżą dziedziczne autosomalnie dominująco mutacje genu *APP* kodującego białko prekursorowe amyloidu oraz genów *PSEN1* i *PSEN2*, kodujących odpowiednio presenilinę 1 i 2, białka wchodzące w skład kompleksu γ -sekretazy, które odpowiadają za jej aktywność katalityczną. Wymienione mutacje prowadzą do nasilenia hydrolizy APP przez γ -sekretazę w taki sposób, że powstają większe ilości patogennego A β 42. Nosicielstwo zmutowanego allelu *APP*, *PSEN1* lub *PSEN2* wiąże się z niemal 100% pewnością wystąpienia AD u pacjenta oraz z 50% ryzykiem u jego potomstwa. Na uwagę zasługuje również fakt, że gen *APP* znajduje się w chromosomie 21, a zatem trisomia tego chromosomu (zespół Downa) i wynikająca z tego dodatkowa kopia genu, także prowadzi do wczesnego zachorowania na AD u niemal 100% pacjentów [2, 11, 14]. W LOAD objawy kliniczne występują po 65 roku życia. W tym przypadku choroba może mieć zarówno charakter dziedziczny, jak i sporadyczny – związany ze środowiskowymi czynnikami ryzyka. Najlepiej opisanym genetycznym czynnikiem ryzyka jest polimorfizm genu apolipoproteiny E, białka odpowiedzialnego za metabolizm lipidów w mózgu. Najczęściej występującym wariantem genu jest *APOE* ϵ 3, natomiast ryzyko zachorowania na AD nosicieli allelu *APOE* ϵ 4 jest 3- i 15-krotnie wyższe, odpowiednio dla hetero- i homozygot. Należy podkreślić, że w odróżnieniu od mutacji *APP*, *PSEN1* i *PSEN2*, polimorfizm *APOE* jest jedynie czynnikiem ryzyka, a zatem nosicielstwo wariantu *APOE* ϵ 4 nie prowadzi do choroby u wszystkich nosicieli, jak i wśród osób z LOAD, tylko część stanowią z nich nosiciele tego allelu [2]. W przypadku AD o późnym początku bardzo ważne jest, że od wystąpienia pierwszych nieprawidłowości związanych z amyloidem β a wystąpieniem objawów klinicznych mija od 20 do 30 lat [3, 11]. Nie może zatem dziwić fakt, że obecnie stosowane leki działają jedynie objawowo. Trwające latami procesy patologiczne prowadzą do nieodwracalnych, głębokich zmian w strukturze i funkcji mózgu. Uważa się zatem, że potencjalne nowe leki hamujące i odwracające postęp choroby powinny być wdrażane na wczesnym etapie zachodzących zmian, tj. przed wystąpieniem klinicznych objawów otępienia [3].

Obecnie prowadzonych jest ponad 100 programów, będących na etapie drugiej bądź trzeciej fazy badań klinicznych, mających na celu wprowadzenie nowego leku stosowanego w terapii AD. Wśród potencjalnych leków mających modyfikować przebieg choroby często pojawiają się substancje celujące w procesy związane z powstawaniem i usuwaniem amyloidu β lub białka Tau oraz związki o działaniu przeciwzapalnym. Strategie związane z immunizacją bierną (przeciwciała) lub czynną (szczepionki) zyskały szczególną uwagę w ostatnich latach.

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) zarejestrowała w ostatnim czasie dwa pierwsze leki modyfikujące postęp choroby Alzheimera. Są to adukanumab, opracowany przez firmę Biogen, dopuszczony 7 czerwca 2021 r. oraz lekanemab, opracowany przez firmy BioArctic, Eisai i Biogen, dopuszczony 6 stycznia 2023 r. Oba leki należą do przeciwciał monoklonalnych przeciwko patologicznym formom amyloidu β . Ze względu na przełomowy charakter, a także pewne problemy związane z ich stosowaniem, oba leki są warte bardziej szczegółowego omówienia. Progresja zmian patologicznych w chorobie Alzheimera oraz stosowane leki zostały zilustrowane na **rycynie 1**.

Adukanumab

Adukanumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym należącym do klasy IgG1, reagującym z dużym powinowactwem z agregatami amyloidu β (rozpuszczalnymi oligomerami i nierozpuszczalnymi fibrylami), zlokalizowanymi w parenchymie i naczyniach krwionośnych. Reakcja przeciwciała z A β prowadzi do aktywacji mikrogleju i fagocytozy amyloidu zlokalizowanego i uwalnianego z blaszek [15–18]. Adukanumab został wyizolowany z limfocytów B pobranych od dawców bez zaburzeń procesów kognitywnych, co uzasadniono tym, że ich układ immunologiczny był w stanie zneutralizować szkodliwy amyloid i nie doprowadzić do rozwoju choroby [16]. W badaniach przedklinicznych z wykorzystaniem transgenicznego mysiego modelu AD wykazano zdolność adukanumabu do penetracji przez barierę krew–mózg i do redukcji złogów A β , co uzasadniło przeprowadzenie badań klinicznych. Podobnie jak inne przeciwciała, adukanumab przechodzi przez barierę krew–mózg w ograniczonym zakresie, stosunek powierzchni pod krzywą (AUC) dla zależności stężenia od czasu mózg/osocze wynosi jedynie 1,3%, co przekłada się na konieczność stosowania wysokich dawek leku [16]. W badaniu klinicznym adukanumabu fazy Ib (PRIME;



Rycina 1. Postęp zmian patologicznych związanych z chorobą Alzheimera oraz stosowane leki. Zmodyfikowano na podstawie [3, 11]. AChE – acetylocholinoesteraza, MCI – łagodne zaburzenia poznawcze.

Figure 1. Progression of Alzheimer's disease pathology and medications used. Modified from [3, 11]. AChE – acetylcholinesterase, MCI – mild cognitive impairment.

NCT01677572), przeprowadzonym w latach 2012–2014 z udziałem 164 pacjentów, uzyskano obiecujące wyniki [16]. Pacjentom z MCI lub AD o łagodnym nasileniu podawano dożylnie placebo lub adukanumab w dawkach 1, 3, 6 i 10 mg/kg, raz w miesiącu przez rok. Po 26 i 54 tygodniach badania, lek w dawkach 3, 6 o 10 mg/kg doprowadził do redukcji zawartości A β mierzonej techniką pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w korze mózgowej pacjentów, w sposób zależny od dawki i czasu [16]. Po rocznej terapii, lek w dawce 10 mg/kg istotnie spowolnił postęp zaburzeń kognitywnych, mierzony skalą CDR-SB (*Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes*), a wg skali MMSE (*Mini Mental State Examination*) w dawkach 3 i 10 mg/kg. Nie zaobserwowano jednak żadnych efektów działania leku po roku stosowania wykorzystując skalę NTB (*neuropsychological test battery*) oraz FCSRT (*Free and Cued Selective Reminding Test*) [16]. Do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono nieprawidłowości w obrazowaniu mózgu związane z amyloidem (*amyloid-related imaging*

abnormalities, ARIA) wykrywane podczas badania techniką rezonansu magnetycznego (MRI), ból głowy, infekcje dróg moczowych oraz infekcje górnych dróg oddechowych. Najczęstszą nieprawidłowością w obrazowaniu był zależny od dawki obrzęk naczyniopochodny (*vasogenic oedema*, ARIA-E). Występował on głównie na początku terapii; u 44% pacjentów z ARIA-E przerwano badanie. Nosiciele allelu APOE ϵ 4 byli bardziej narażeni na ARIA-E. Innym zaburzeniem widocznym w obrazowaniu mózgu, określanym zbiorczo jako ARIA-H, były mikrokrwotoki mózgowe, oraz powierzchowna syderoza (*micro-haemorrhages*, *macro-haemorrhages*, *superficial siderosis*). Ponadto, u 3% pacjentów zaobserwowano powstanie przeciwciał przeciwko adukanumabowi, co zwraca uwagę na potencjalne problemy występujące podczas długotrwałej terapii [16].

Dwa identycznie zaplanowane badania kliniczne III fazy: EMERGE (NCT02484547) i ENGAGE (NCT02477800) przeprowadzono w 20 krajach. W badaniach uczestniczyło 1643 (EMERGE) i 1653 (ENGAGE) pacjentów w wieku 50–85 lat,

spełniających kryteria kliniczne MCI lub choroby Alzheimera o łagodnym nasileniu, z obecnością patologicznego amyloidu β potwierdzoną techniką PET. Pacjentom podawano dożylnie placebo lub adukanumab w dawkach 3, 6, 10 mg/kg raz na 4 tygodnie przez okres 76 tygodni. Pierwotnym punktem końcowym wykorzystanym do oceny skuteczności działania leku było zahamowanie spadku zdolności kognitywnych, mierzonych skalą CDR-SB, w porównaniu z wartościami bazowymi. Oba badania wstrzymano w oparciu o analizę daremności (*futility analysis*) spulowanych wyników uzyskanych po przebadaniu ok. 50% uczestników obu badań, zebranych do 26 grudnia 2018 r., sugerującą małe prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszorzędowych punktów końcowych. Według pierwotnej analizy danych stosowanie adukanumabu nie doprowadziło do osiągnięcia pierwotnego punktu końcowego. Ocenę wyników EMERGE i ENGAGE utrudnia fakt, że dawki leku zostały ustalone na podstawie genotypu APOE pacjentów. Dla nosicieli APOE $\epsilon 4$ niska dawka wynosiła 3 mg/kg, a wysoka 6 mg/kg, natomiast w przypadku pozostałych pacjentów niska dawka wynosiła 6 mg/kg, a wysoka 10 mg/kg. Różnica w dawkach wynikała z obserwacji, że ryzyko wystąpienia ARIA zależy od zastosowanej dawki oraz jest wyższe u nosicieli APOE $\epsilon 4$ [19]. W trakcie trwania badań, zmieniono protokół, co pozwoliło na stosowanie dawki adukanumabu 10 mg/kg u później zrekrutowanych pacjentów z allelem APOE $\epsilon 4$. Badania EMERGE i ENGAGE zawieszono 21 marca 2019 r., przy czym analizie daremności poddano dane zebrane do 26 grudnia 2018 r. W październiku 2019 r. przeprowadzono ponowną analizę wyników EMERGE i ENGAGE, która obejmowała wszystkie zebrane dane do 20 marca 2019 r., a wyniki obu badań analizowano odrębnie. Ponowna analiza wykazała, że pierwotny punkt końcowy został osiągnięty w badaniu EMERGE tylko przy zastosowaniu wysokiej dawki adukanumabu, natomiast nie został osiągnięty w badaniu ENGAGE. W badaniu EMERGE adukanumab w wysokiej dawce doprowadził do redukcji o 22% pogorszenia procesów kognitywnych (CDR-SB) w porównaniu z placebo. Skuteczność wysokiej dawki leku wykazano także w oparciu o wtórne punkty końcowe, tj. z użyciem innych skali: MMSE, ADAS-Cog13, ADCS-ADL-MCI [18]. Żaden z wymienionych punktów końcowych nie został osiągnięty w badaniu ENGAGE [18]. Według autorów badań, nieuwzględnienie części danych w pierwotnej analizie miało wpływ na jej ostateczne wyniki i rekomendację przerwania badań. Warto zaznaczyć, że gdyby badanie EMERGE analizowano osobno z uwzględnieniem tylko wyników zebranych do

26 grudnia 2018 r. to nie osiągnęłoby pierwotnego punktu końcowego [21]. Rozbieżność między wynikami badań jest tłumaczona przez autorów tym, że badanie EMERGE zostało rozpoczęte później, a zatem większy odsetek pacjentów z allelem APOE $\epsilon 4$ otrzymywał dawkę 10 mg/kg, co przełożyło się na osiągnięcie pierwotnego punktu końcowego. Ponadto, uwzględnienie w ponownej analizie danych zbieranych przez kolejne 3 miesiące pozwoliło na zwiększenie odsetka pacjentów APOE $\epsilon 4$ otrzymujących lek w dawce 10 mg/kg. Co ciekawe, autorzy twierdzą, że nawet w badaniu ENGAGE, pierwotny punkt końcowy został osiągnięty w wyodrębnionej grupie pacjentów, którzy otrzymywali najwyższą dawkę przez wymagany czas [21]. Z tych powodów autorzy wyrażają przekonanie, że decyzja o przedwczesnym przerwaniu badań w oparciu o analizę daremności była niewłaściwa, ponieważ jej dwa założenia nie zostały wypełnione: założenie podobnego efektu leku w obu badaniach oraz założenie stałości efektów w trakcie trwania badań. W przypadku obu badań zaobserwowano zmniejszenie stężenia biomarkerów choroby w płynie mózgowo-rdzeniowym (*cerebrospinal fluid*, CSF) oraz redukcję depozycji amyloidu β w korze mózgowej mierzonej techniką PET. Ponadto, wykazano istotny spadek zawartości patogennego białka Tau wykrywanego przy użyciu PET w mózgach małej grupy pacjentów wyselekcjonowanej z obu badań [21]. Nie wykazano jednak korelacji między redukcją amyloidu w mózgu a zmianami kognitywnymi [21]. Podobnie jak we wcześniejszym badaniu PRIME, najczęściej spotykanymi działaniami niepożądanymi adukanumabu były ARIA-E, ból głowy, ARIA-H, zapalenie nosogardzieli, upadki oraz zawroty głowy. ARIA wystąpiły u ok. 40% pacjentów uczestniczących w obu badaniach, z czego ok. 25% było objawowych. Występowaniu ARIA towarzyszyły subiektywne objawy, takie jak ból głowy, dezorientacja, zawroty głowy, nudności. Poważne objawy związane z ARIA, obejmujące stany splątania, delirium, zaburzenia chodu, uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, zaburzenia pamięci i ból głowy wystąpiły u maksymalnie 1,5% pacjentów. Występowanie ARIA-E zależało od dawki i genotypu APOE. Wśród pacjentów otrzymujących wysoką dawkę leku objaw ten wystąpił u 65% homozygotycznych nosicieli allelu $\epsilon 4$ i 35% heterozygotycznych nosicieli [18, 19]. Dokładny mechanizm leżący u podłoża ARIA nie został poznany. Przyjmuje się, że wystąpienie ARIA wynika ze zwiększonej przepuszczalności naczyń mózgowych na skutek zwiększonego klirensu blaszek amyloidiowych i związanym z tym wysyceniem drenażu okolonaczyniowego, oraz z bezpośredniej interakcji

przeciwił z amyloidem odkładającym się w ścianach naczyń, co z kolei prowadzi do ich osłabienia oraz wzrostu przepuszczalności [19]. Wyniki ukończonych badań klinicznych III fazy przeprowadzonych dla adukanumabu przedstawiono w tabeli 1. Systematyczny przegląd badań PRIME, EMERGE i ENGAGE zawierający ocenę wiarygodności danych z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Risk of Bias (ROB) został opublikowany w lutym 2023 r. [20].

Komitet Doradczy FDA ds. Leków Obwodowego i Ośrodkowego Układu Nerwowego, biorąc pod uwagę brak jednoznacznych dowodów na skuteczność adukanumabu, 6 listopada 2020 r. niemal jednogłośnie zagłosował przeciw dopuszczeniu leku do obrotu (10 głosów przeciw, 1 wstrzymujący się od głosu) [15, 21]. Wbrew rekomendacji Komitetu, 7 czerwca 2021 r. FDA podjęła decyzję o przyspieszonym dopuszczeniu adukanumabu do leczenia [15, 21]. Przyspieszona ścieżka rejestracji ma gwarantować wczesny dostęp pacjentów z ciężkimi chorobami do leków będących istotnym ulepszeniem dotychczasowej terapii [21]. Dopuszczenie adukanumabu do stosowania jest uzasadnione przez FDA tym, że lek osiągnął zastępczy punkt końcowy badań klinicznych (*surrogate endpoint*), tj. zmniejsza zawartość patogenego amyloidu β w mózgu pacjentów, co z dużym prawdopodobieństwem może prowadzić do poprawy funkcji kognitywnych [15, 21]. Decyzja FDA wzbudziła ogromne kontrowersje w środowisku naukowym, ponieważ agencja dopuściła do stosowania lek bez jednoznacznych dowodów na jego skuteczność, albowiem nawet w badaniach EMERGE i ENGAGE nie wykazano korelacji między wpływem adukanumabu na kumulację amyloidu a zmianami kognitywnymi [21]. Co istotne, przyspieszone zatwierdzenie leku stawia wymóg przeprowadzenia badania klinicznego IV fazy wykazującego skuteczność i bezpieczeństwo. W przypadku niekorzystnych wyników tego

badania, decyzja o dopuszczeniu zostanie uchylona [21]. W przeciwieństwie do amerykańskiej FDA, Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency, EMA*) oraz Japońskie Ministerstwo Zdrowia odmówiły rejestracji produktu w grudniu 2021 r. [15].

Obecnie trwają jeszcze dwa badania kliniczne nad adukanumabem. W pierwszym z nich, EMBARK (NCT04241068) uczestniczą pacjenci, którzy brali udział w poprzednich badaniach klinicznych. Jego celem jest ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u osób kontynuujących terapię po długiej przerwie [15, 21]. W czerwcu 2022 r. rozpoczęło się wymagane przez FDA badanie IV fazy nazwane ENVISION (NCT05310071), mające potwierdzić kliniczną skuteczność leku. Wyniki są oczekiwane w 2026 r.

Po 25 latach bezowocnych badań, adukanumab jest pierwszym, dopuszczonym do stosowania lekiem, mającym hamować postęp choroby Alzheimera i pierwszym spośród wielu badanych przeciwił przeciw amyloidowi β . Wcześniej badane przeciwiła (bapineuzumab, solanezumab, crenelumab, ponezumab i gantenerumab) nie spełniły pokładanych w nich nadziei. Możliwe, że brak ich skuteczności był związany z interakcją z monomerami amyloidu β , którym przypisuje się ostatnio działanie neuroprotektoryjne, podczas gdy adukanumab wiąże się z oligomerami uznawanymi za najbardziej neurotoksyczną postać amyloidu β i fibrylami [21].

Nadchodzące lata przyniosą ostateczną weryfikację adukanumabu. Oprócz niepotwierdzonej jednoznacznie skuteczności uwagę zwraca także bezpieczeństwo tego leku. Warto zaznaczyć, że w badaniach EMERGE i ENGAGE nie mogli uczestniczyć pacjenci przyjmujący nieaspirynowe leki zmniejszające krzepnięcie krwi, a głównym działaniem niepożądanym były krwotoki mózgowie. Obawy zatem może budzić ryzyko wystąpienia wspomnianych krwotoków podczas długotrwałej

Tabela 1. Wykaz zakończonych badań klinicznych III fazy przeprowadzonych dla adukanumabu

Table 1. Overview of finished phase III clinical trials of aducanumab.

Badanie kliniczne	Liczebność populacji	Czy zasłepione?	Czy randomizowane?	Czy wieloośrodkowe?	Typ badania	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Czy pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty (T/N)?	Uwagi
EMERGE (NCT02484547) Faza III.	1643	tak; poczwórna ślepa próba (uczestnik, opiekun, badacz, osoba oceniająca wyniki).	tak	tak; 180 ośrodków	przewaga nad placebo (<i>superiority over placebo</i>)	zmiana w stosunku do wartości początkowej w klinicznej skali oceny otępienia CDR-SB w 78. tygodniu badania	tak*	*pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty po ponownej analizie danych
ENGAGE (NCT02477800) Faza III.	1653	tak; poczwórna ślepa próba (uczestnik, opiekun, badacz, osoba oceniająca wyniki).	tak	tak; 181 ośrodków	przewaga nad placebo (<i>superiority over placebo</i>)	zmiana w stosunku do wartości początkowej w klinicznej skali oceny otępienia CDR-SB w 78. tygodniu badania	nie	-

terapii, w szczególności biorąc pod uwagę ryzyko interakcji z lekami przeciwplatekowymi i przeciwzakrzepowymi. Aby zredukować ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zaleca się osiągnięcie dawki docelowej przez stopniowe jej zwiększanie w ciągu 6 miesięcy [19, 21]. Kolejną barierą może być bardzo wysoka cena produktu, początkowo ustalona na 56000 USD rocznie dla 1 pacjenta, a następnie zmniejszona o połowę na początku 2022 r. Warto zaznaczyć, że na koszt terapii składają się także wymagane regularne badania MRI [21]. Uzasadniona zatem staje się obawa, że nawet w przypadku uzyskania pozytywnych wyników badania IV fazy, większość pacjentów, szczególnie z krajów rozwijających się, nie będzie miała dostępu do nowoczesnej terapii AD.

Lekanemab

Lekanemab jest humanizowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym mAb158, które z wysoką selektywnością wiąże się z rozpuszczalnymi oligomerami i protofibrilami oraz, z mniejszym powinowactwem, z nierozpuszczalnymi fibrilami amyloidu β , natomiast nie wykazuje istotnego powinowactwa do monomerów. Pierwotne przeciwciało to powstało w wyniku immunizacji myszy protofibrilami amyloidu β pochodzącymi od pacjentów z arktyczną mutacją genu *APP*, odpowiedzialną za rozwój AD o wczesnym początku [22–25]. W badaniach przedklinicznych z zastosowaniem transgenicznego myszy jako modelu AD, wykazano, że lekanemab penetruje do mózgu i istotnie obniża zawartość protofibrili $A\beta$ w mózgu oraz CSF [24]. W przypadku podawania przeciwciała młodym myszom transgenicznym zaobserwowano zahamowanie powstawania blaszek amyloidowych, jednak lekanemab nie wpływał na zawartość nierozpuszczalnego amyloidu wówczas gdy był stosowany u zwierząt już posiadających blaszki [26]. W badaniach *in vitro*, lekanemab hamował agregację amyloidu β prowadzącą do tworzenia protofibrili oraz wykazywał działanie ochronne wobec neuronów poddanych ekspozycji na protofibrile amyloidu β [26, 27].

W 2016 r. opublikowano wyniki badania klinicznego I fazy (NCT01230853), w którym oceniano parametry farmakokinetyczne i bezpieczeństwo stosowania lekanemabu u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią AD. Pacjentów podzielono na grupy otrzymujące jedną dawkę leku, 4 dawki w ciągu 4 miesięcy oraz 8 dawek podawanych w odstępach 2-tygodniowych przez 4 miesiące. Wykazano, że lek skutecznie przechodzi przez barierę krew-mózg, a czas

połowicznej eliminacji wynosi ok. 7 dni. Częstość występowania ARIA była porównywalna u pacjentów otrzymujących lekanemab i placebo. Wszystkie przypadki ARIA były bezobjawowe, co wskazywało na bezpieczeństwo leku. Oznaczenie biomarkerów choroby w CSF i osoczu nie wykazało działania leku; mogło to wynikać ze zbyt krótkotrwałej ekspozycją podczas wstępnej oceny [28].

W badaniu klinicznym II fazy, nazwanym „201” przeprowadzonym w wielu ośrodkach na świecie (NCT01767311) uczestniczyło 856 pacjentów z wczesną postacią AD lub MCI z pozytywnym wynikiem badania amyloidu techniką PET. Lekanemab podawano dożylnie w pięciu różnych dawkach, przy czym podczas badania pacjenci byli poddawani częstej ocenie, na podstawie której następni pacjenci byli dobierani do konkretnych dawek. Do oceny postępu choroby i skuteczności terapii wykorzystano nowy parametr ADCOMS, będący matematycznym modelem, uwzględniającym wyniki uzyskane za pomocą różnych standardowych klinicznych skali oceny AD [29]. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było osiągnięcie przez lek podawany w ED_{90} (najprostsza, tj. najniższa i podawana jak najrzadziej, dawka osiągająca 90% efektu terapeutycznego) 80% prawdopodobieństwa zahamowania postępu klinicznego choroby, mierzonym parametrem ADCOMS o przynajmniej 25% w porównaniu z placebo, po 12 miesiącach terapii, w oparciu o wnioskowanie bayesowskie [25]. ED_{90} została ustalona jako 10 mg/kg leku podawanego co 2 tygodnie. Chociaż pierwszorzędowy cel badania nie został spełniony, u pacjentów stosujących lekanemab przez 18 miesięcy w dawce 10 mg/kg co dwa tygodnie zaobserwowano redukcję zawartości patogennego amyloidu β w mózgu oraz zahamowanie progresji zmian kognitywnych. Efektom tym towarzyszył wzrost stężenia monomerów $A\beta_{42}$, co autorzy tłumaczyli zahamowaniem agregacji. Ponadto, badanie wykazało, że lekanemab jest lepiej tolerowany przez pacjentów niż adukanumab. ARIA wystąpiły u mniej niż 10% pacjentów i w większości były bezobjawowe (objawy wystąpiły w 5 przypadkach na 46 i obejmowały ból głowy, zaburzenia wzroku i dezorientację). Najczęstszym działaniem niepożądanym były miejscowe reakcje w miejscu infuzji. Analiza wykonana w trakcie badania (po zebraniu danych od około 350 pacjentów) wykazała, że nosiciele *APOE* $\epsilon 4$ są najbardziej narażeni na wystąpienie objawowych ARIA. W związku z tym nowi pacjenci z allelem *APOE* $\epsilon 4$, którzy stanowili ok. 70% wszystkich uczestników, nie mogli być przypisywani do grupy otrzymującej najwyższą dawkę

leku (10 mg/kg co dwa tygodnie), a pacjenci którzy do tej pory otrzymywali tę dawkę krócej niż pół roku nie mogli już otrzymać więcej leku. Ponadto, analiza częściowych wyników wykazała, że lekanemab w dawce 10 mg/kg co dwa tygodnie skuteczniej hamuje progresję zaburzeń procesów kognitywnych u nosicieli alleli *APOE* ϵ 4 w porównaniu z osobami o innym genotypie. Powyższe czynniki utrudniły jednoznaczną interpretację wyników badania, co mogło wpłynąć na nieosiągnięcie pierwszorzędnego punktu końcowego [25].

W 2022 r. opublikowano wyniki kontynuacji badania „201”, wykonanego bez ślepej próby (*open label*). W rozszerzeniu badania 180 pacjentów, wcześniej uczestniczących w badaniu „201” otrzymywało lekanemab w dawce 10 mg/kg co dwa tygodnie przez 24 miesiące. Między końcem pierwszego etapu badania „201” a początkiem rozszerzenia pacjenci nie otrzymywali przeciwciała. Przerwa ta trwała średnio 24 miesiące (zakres 9–59 miesięcy). W okresie przerwy stan kognitywny pacjentów uprzednio otrzymujących lek i placebo pogarszał się w podobnym tempie, przy czym różnice między grupami, wynikające z wcześniejszego stosowania lekanemabu, utrzymywały się na istotnym poziomie przez średnio 24 miesiące. W okresie przerwy poziom biomarkerów choroby powracał do wartości sprzed rozpoczęcia badania „201”. Rozszerzenie stosowania lekanemabu wykazało korzystny wpływ na biomarkery AD: stosunek rozpuszczalnego A β 42 do A β 40 w osoczu, poziom fosforylowanego białka Tau (p-tau181) w osoczu oraz depozycję patogennego amyloidu w mózgu. Ponadto zaobserwowano, że tempo spowolnienia pogorszenia kognitywnego koreluje ze spadkiem akumulacji amyloidu w mózgu. Z powodu niedostatecznej liczby pacjentów uczestniczących w rozszerzeniu nie udało się jednak jednoznacznie stwierdzić istotnego statystycznie spowolnienia postępu zmian kognitywnych pod wpływem lekanemabu. Co ciekawe, wykazano także korelację między poziomami biomarkerów w osoczu a odkładaniem się amyloidu w mózgu. W rozszerzeniu badania docelowa dawka przeciwciała była podawana od początku, bez stopniowego zwiększania, co nie wpłynęło negatywnie na bezpieczeństwo [30].

W 2022 r. opublikowano wyniki badania klinicznego III fazy Clarity AD (NCT03887455), w którym 1906 pacjentów z MCI lub łagodną postacią AD, potwierdzoną obecnością patogennego amyloidu β , otrzymywało przez 18 miesięcy placebo lub lekanemab w dawce 10 mg/kg raz na dwa tygodnie. Badanie prowadzono w wielu ośrodkach, z początkową ślepą próbą. Pierwotnym

punktem końcowym była zmiana statusu kognitywnego mierzonego skalą CDR-SB. Do drugorzędnych punktów końcowych zaliczono zmianę akumulacji amyloidu β w mózgu ocenianej techniką PET oraz wyniki oceny stanu klinicznego pacjentów uzyskane przy użyciu innych skali do pomiaru otępienia. Pierwszorzędowy cel badania został osiągnięty – lekanemab stosowany przez 18 miesięcy spowodował umiarkowane, lecz istotne statystycznie spowolnienie postępu zmian otępiennych mierzonych skalą CDR-SB. Drugorzędowe punkty końcowe także zostały osiągnięte: progresja zmian kognitywnych mierzona skalami ADAS-Cog14, ADCOMS i ADC-MCI-ADL została umiarkowanie spowolniona przez przeciwciało, natomiast efekt leku na depozycję amyloidu β w mózgu był bardzo wyraźny (u 2/3 pacjentów otrzymujących lek jego poziom spadł poniżej limitu detekcji). Ponadto wykazano, że lekanemab obniżył stężenia w osoczu i CSF biomarkerów choroby związanych z amyloidem, białkiem Tau, neurodegeneracją oraz zapaleniem [31]. Podobnie jak w badaniu II fazy, lekanemab cechował się wysokim bezpieczeństwem. Najczęstszym działaniem niepożądanym były reakcje miejscowe w miejscu infuzji. ARIA-H wystąpiły u 17,3%, a ARIA-E u 12,6% pacjentów otrzymujących lekanemab. Większość (78%) przypadków ARIA była bezobjawowa, przy czym ryzyko wystąpienia ARIA-E i ARIA-H było podwyższone u pacjentów z allelem *APOE* ϵ 4, w szczególności u homozygotycznych nosicieli [31]. Obecnie trwa otwarte rozszerzenie badania Clarity AD. Podczas tego badania odnotowano 3 zgony spowodowane przez krwotoki mózgowe. Dwóch zmarłych pacjentów przyjmowało leki przeciwzakrzepowe. Oceniono, że ryzyko makrokrwotoków mózgowych podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych wzrasta 4-krotnie (z 0,6% do 2,4%) [22]. Wyniki ukończonych badań klinicznych II i III fazy przeprowadzonych dla lekanemabu przedstawiono w **tabeli 2**.

W maju 2022 r. firmy Eisai/Biogen złożyły wymaganą dokumentację rejestracyjną do FDA. FDA dopuściła 6 stycznia 2023 r. do stosowania lekanemab w drodze przyspieszonej ścieżki na podstawie wyników badania II fazy, świadczących o skuteczności leku w usuwaniu amyloidu z mózgu. W ocenie FDA ten surogat związany jest z dużym prawdopodobieństwem korzyści klinicznej. Aktualna cena rocznej terapii z wykorzystaniem preparatu wynosi 26500 USD [32].

W styczniu 2023 r. firmy Eisai/Biogen ogłosiły, że Europejska Agencja Leków zarejestrowała ich wnioski o dopuszczenie produktu do obrotu. Wniosek zostanie rozpatrzony zgodnie ze standardową procedurą [33].

Tabela 2. Wykaz zakończonych badań klinicznych II i III fazy przeprowadzonych dla lekanemabu.

Table 2. Overview of finished phase II and III clinical trials of lecanemab.

Badanie kliniczne	Liczebność populacji	Czy zaslepienie?	Czy randomizowane?	Czy wieloośrodkowe?	Typ badania	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Czy pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty?	Uwagi
201 (NCT01767311) Faza II.	856*	tak; potrójna ślepa próba (uczestnik, opiekun, badacz)*	tak	tak; 169 ośrodków*	przewaga nad placebo (<i>superiory over placebo</i>)*	zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w złożonym wyniku choroby Alzheimer (ADCOMS), po 12 miesiącach terapii*	nie*	*dotyczy zaslepionej, podstawowej części badania
Clarity AD (NCT03887455) Faza III.	1906*	tak; poczwórna ślepa próba (uczestnik, opiekun, badacz, osoba oceniająca wyniki)*	tak	tak; 247 ośrodków*	przewaga nad placebo (<i>superiory over placebo</i>)*	zmiana w porównaniu z wartością wyjściową klinicznych parametrów choroby mierzonych skalą CDR-SB, po 18 miesiącach terapii*	tak*	*dotyczy zaslepionej, podstawowej części badania

Obecnie trwają badania kliniczne AHEAD 3–45 (NCT04468659) oceniające skuteczność lekanemabu w przedklinicznej fazie AD oraz DIAN-TU (NCT05269394), oceniające skuteczność terapii skojarzonej przy pomocy lekanemabu i przeciwciała przeciw patologicznemu białku Tau (E2814) w zapobieganiu dziedzicznej, dominująco autosomalnie rodzinnej postaci AD o wczesnym początku. Ponadto, firma Eisai pracuje nad postacią lekanemabu do stosowania podskórnego przy pomocy ampułkostrzykawek (NCT05045716, NCT05533801).

Podsumowanie

Dopuszczenie do stosowania w ostatnim czasie przez FDA dwóch przeciwciał przeciw amyloidowi β w terapii choroby Alzheimer jest wydarzeniem przełomowym. Po raz pierwszy pacjenci będą mieli dostęp do leków działających nie tylko objawowo, ale hamujących przebieg choroby. Decyzje FDA trzeba jednak traktować z ostrożnością. Oba leki zostały zaakceptowane z wykorzystaniem przyspieszonej ścieżki rejestracji, co oznacza, że na definitywną ocenę skuteczności trzeba będzie jeszcze poczekać. W przypadku adukanumabu należy pamiętać, że EMA nie wyraziła zgody na jego rejestrację w Europie, właśnie ze względu na brak jednoznacznych dowodów skuteczności. Trwające aktualnie badania kliniczne powinny dostarczyć niepodważalnych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W kontekście bezpieczeństwa obawy może budzić ryzyko krwotoków mózgowych, które jest podwyższone u pacjentów biorących leki przeciwwkrzepowe. W tym przypadku lekanemab wydaje się bezpieczniejszy, ponieważ ma mniejsze powinowactwo do fibryli amyloidu β odkładających się w ścianach naczyń mózgowych. Wyniki dotychczasowych badań pokazują, że oba przeciwciała, pomimo bardzo silnego zmniejszania

zawartości amyloidu w mózgu, jedynie spowalniają, ale nie hamują całkowicie progresji zaburzeń poznawczych u pacjentów. Warto też pamiętać, że przeciwciała przeciwko amyloidowi β są tylko jednym z kierunków badań nad lekami hamującymi postęp AD. Do innych ważnych kierunków możemy zaliczyć przeciwciała przeciw białku Tau, szczepionki przeciw amyloidowi β oraz białku Tau, a także niskocząsteczkowe inhibitory β -sekreazy (BACE). Ostatnia grupa budzi szczególne nadzieje, ponieważ związki niskocząsteczkowe z reguły lepiej przechodzą przez barierę krew-mózg niż przeciwciała, co może przełożyć się na ich wyższą skuteczność [34]. Należy także pamiętać, że w przypadku przeciwciał, ich bardzo wysoka cena w znaczący sposób ograniczy liczbę leczonych nimi pacjentów.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization – Dementia. Dostępny w internecie: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Dostęp 27.02.2023.
2. Bird TD. Alzheimer Disease Overview. W: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle, WA; 1993–2023.
3. Sasaguri H, Nilsson P, Hashimoto S, et al. APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. *EMBO J*. 2017; 36(17): 2473–2487. doi: 10.15252/embj.201797397.
4. Wojcieszak J, Kuczyńska K, Zawilska JB. Role of Chemokines in the Development and Progression of Alzheimer's Disease. *J Mol Neurosci*. 2022; 72(9): 1929–1951. doi: 10.1007/s12031-022-02047-1.
5. Alzforum – Donepezil. Dostępny w internecie: <https://www.alzforum.org/therapeutics/donepezil>. Dostęp 27.02.2023.
6. Alzforum – Rivastigmine. Dostępny w internecie: <https://www.alzforum.org/therapeutics/rivastigmine>. Dostęp 27.02.2023.
7. Alzforum – Galantamine. Dostępny w internecie: <https://www.alzforum.org/therapeutics/galantamine>. Dostęp 27.02.2023.
8. Alzforum – Memantine. Dostępny w internecie: <https://www.alzforum.org/therapeutics/memantine>. Dostęp 27.02.2023.
9. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2020; 12:1179573520907397. doi: 10.1177/1179573520907397.
10. Binert-Kusztal Ż, Starek M, Dąbrowska M. Choroby neurodegeneracyjne – aspekt farmakoterapeutyczny choroby Alzheimer. *Farm Pol*. 2021; 77(7): 451–457. doi: 10.32383/farmpol/142108.
11. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016; 8(6): 595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210.

12. Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12(1): 15–27. doi: 10.1038/nrneurol.2015.225.
13. Gao X, Chen Q, Yao H, et al. Epigenetics in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 911635. doi: 10.3389/fnagi.2022.911635.
14. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010; 9(1): 119–128. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6.
15. Alzforum – Aduhelm. Dostępny w internecie: <https://www.alzforum.org/therapeutics/aduhelm>. Dostęp 27.02.2023.
16. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016; 537(7618): 50–56. doi: 10.1038/nature19323.
17. Ferrero J, Williams L, Stella H, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)*. 2016; 2(3): 169–176. doi: 10.1016/j.trci.2016.06.002.
18. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022; 9(2): 197–210. doi: 10.14283/jpad.2022.30.
19. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2022; 79(1): 13–21. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4161.
20. Rahman A, Hossen MA, Chowdhury MFI, et al. Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. *Psychogeriatrics* 2023. doi: 10.1111/psyg.12944.
21. Vaz M, Silva V, Monteiro C, Silvestre S. Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities. *Clin Interv Aging*. 2022; 17: 797–810. doi: 10.2147/CIA.S325026.
22. Alzforum – Leqembi. Dostępny w internecie: <https://www.alzforum.org/therapeutics/leqembi>. Dostęp 20.03.2023.
23. Englund H, Sehlin D, Johansson AS, et al. Sensitive ELISA detection of amyloid-beta protofibrils in biological samples. *J Neurochem*. 2007; 103(1): 334–345. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04759.x.
24. Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J Alzheimers Dis*. 2015; 43(2): 575–588. doi: 10.3233/JAD-140741.
25. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2021; 13(1): 80–93. doi: 10.1186/s13195-021-00813-8.
26. Lord A, Gumucio A, Englund H, et al. An amyloid-beta protofibril-selective antibody prevents amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2009; 36(3): 425–434. doi: 10.1016/j.nbd.2009.08.007.
27. Söllvander S, Nikitidou E, Gallasch L, et al. The A β protofibril selective antibody mAb158 prevents accumulation of A β in astrocytes and rescues neurons from A β -induced cell death. *J Neuroinflammation*. 2018; 15(1): 98–112. doi: 10.1186/s12974-018-1134-4.
28. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, et al. Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2016; 8(1): 14–23. doi: 10.1186/s13195-016-0181-2.
29. Wang J, Logovinsky V, Hendrix SB, et al. ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(9): 993–999. doi: 10.1136/jnnp-2015-312383.
30. McDade E, Cummings JL, Dhadda S, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther*. 2022; 14(1): 191–207. doi: 10.1186/s13195-022-01124-2.
31. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388(1): 9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
32. Alzforum – Decision Date on Leqembi Traditional Approval Set for July. Dostępny w internecie: <https://www.alzforum.org/news/research-news/decision-date-leqembi-traditional-approval-set-july>. Dostęp 24.03.2023.
33. Eisai – marketing authorization application for lecanemab as treatment for early Alzheimer's disease accepted by European Medicines Agency. Dostępny w internecie: <https://www.eisai.com/news/2023/news202311.html>. Dostęp 29.04.2023.
34. Cummings J, Lee G, Zhong K, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimers Dement (NY)*. 2021; 7(1): e12179. doi: 10.1002/trc2.12179.