

Η ΠΡΩΤΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER. Η ΑΥΓΗ ΜΙΑΣ ΝΕΑΣ ΕΠΟΧΗΣ

Γεώργιος Π. Παρασκευάς^{1, 4}, Παρασκευή Σακκά^{2, 4}, Ελισσάβετ Καπάκη^{3, 4}

¹ Β' Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

² Εταιρεία Alzheimer Αθηνών και Εθνικό Παρατηρητήριο για την Άνοια - Alzheimer

³ Α' Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

⁴ Συντονιστική Επιτροπή του Κλάδου Νοσημάτων Διαταραχών και Άνοιας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

Περίληψη

Μετά από σχεδόν 20 έτη, χαρακτηριζόμενα από έλλειψη ουσιαστικής προόδου στην θεραπευτική της νόσου Alzheimer, εγκρίθηκε στις ΗΠΑ με την διαδικασία της «επιταχυνόμενης έγκρισης» το μονοκλωνικό αντίσωμα aducanumab, ως θεραπεία μείωσης του συσσωρευμένου στο εγκεφαλικό παρέγχυμα β-αμυλοειδούς. Η θεώρηση της ελάττωσης του φορτίου αμυλοειδούς ως δείκτη αποτελεσματικότητας, η έλλειψη πλήρους απόδειξης κλινικής αποτελεσματικότητας σε αντίθεση με τις δυνωτικές ανεπιθύμητες ενέργειες –με κυριότερη την εμφάνιση φαινομένου ARIA (Amyloid Related Imaging Abnormalities)– και το υψηλό κόστος (σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας-κινδύνου), η αναγκαιότητα νέας μελέτης επιβεβαίωσης μετά την έγκριση, οι ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης (στάδιο νόσου, επιβεβαίωση διάγνωσης, τυχόν συνύπαρξη αμυλοειδικής αγγειοπάθειας), αποτέλεσαν μερικά από τα σημεία έντονης συζήτησης, που ακολούθησε μετά την έγκριση στις ΗΠΑ και την αναμονή της απόφασης των Ευρωπαϊκών οργανισμών. Παρά τα προαναφερθέντα, η έγκριση αυτή αποτελεί και την πρώτη στην ιστορία έγκριση αιτιολογικής θεραπείας για τη νόσο Alzheimer και υπό την έννοια αυτή, μπορεί να θεωρηθεί ως ένα βήμα προς τα εμπρός. Ωστόσο, οι ασθενείς και οι συγγενείς τους θα πρέπει να ενημερώνονται λεπτομερώς από τους θεράποντες γιατρούς, ώστε να μην έχουν μη ρεαλιστικές προσδοκίες από την χρήση του aducanumab.

Λέξεις ευρετηρίου: Νόσος Alzheimer, μονοκλωνικά αντισώματα, β-αμυλοειδές, aducanumab

THE FIRST DISEASE-MODIFYING TREATMENT FOR ALZHEIMER'S DISEASE. THE DAWN OF A NEW ERA

George P. Paraskevas^{1, 4}, Paraskevi Sakka^{2, 4}, Elisabeth Kapaki^{3, 4}

¹ 2nd Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" General University Hospital, Athens

² Athens Alzheimer's Association and National Observatory for Dementia and Alzheimer's Disease

³ 1st Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, Athens

⁴ Coordinating Panel, Branch of Cognitive Disorders and Dementia of the Greek Neurological Society

Abstract

After almost 20 years, a new drug for Alzheimer's disease, the anti-amyloid monoclonal antibody aducanumab, was approved in the USA by the FDA under the accelerated approval pathway. The consideration of brain amyloid reduction as a surrogate end point indicating efficacy, indications and contraindications (disease stage, verification of the diagnosis, comorbidities, cerebral amyloid angiopathy), the need for a post-approval trial to verify the clinical benefits and financial issues (cost-effectiveness), all triggered discussions and debates worldwide. Despite controversies, this is the first disease-modifying treatment for Alzheimer's disease targeting one of the main neurochemical aspects of the disease and being a step forward in the treatment of this devastating disease. Patients and caregivers should be informed about the potential benefits and side-effects of the treatment, in order to avoid non-realistic expectations about this new treatment.

Key words: Alzheimer's disease, monoclonal antibodies, aducanumab, beta amyloid

Εισαγωγή

Οι εγκεκριμένοι θεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα στη νόσο Alzheimer (NA) είναι οι αναστολείς της χολινεστεράσης (δονεπεζίλη, ριβαστιγμίνη, γκαλιανταμίνη) και η μεμαντίνη (ρυθμιστής της γλυταμινεργικής νευρομεταβίβασης, για το μέτριο-σοβαρό στάδιο της νόσου)¹. Οι παραπάνω ουσίες αποτελούν τα κύρια όπλα στη θεραπευτική φάρμακα και θεωρούνται ως «συμπτωματικές» θεραπείες καθώς, η βελτίωση που επιτυγχάνουν σε νοητικές και συμπεριφορικές παραμέτρους της νόσου οφείλεται στην εν μέρει αποκατάσταση νευρομεταβιβαστικών διαταραχών, που αποτελούν το τελικό αποτέλεσμα της νευροεκφυλιστικής διεργασίας.

Παρά τις βελτιώσεις της θεραπευτικής στρατηγικής κατά τα τελευταία χρόνια, όπως η εγκεκριμένη κυκλοφορία σκευασμάτων με μεγαλύτερες δόσεις δονεπεζίλης^{2,3} ή ριβαστιγμίνης^{4,5}, η συνδυασμένη χορήγηση αναστολέων της χολινεστεράσης με μεμαντίνη από το μέτριο στάδιο και μετά⁶, η επανεμφάνιση του ginkgo biloba σε επίσημες θεραπευτικές οδηγίες ορισμένων χωρών⁷ και η σύσταση ως «nutraceutical» της τραμπιπροσάτης⁸ και ως «medical food» του Fortasyn Connect⁹, η φαρμακευτική θεραπεία της NA ουσιαστικά δεν έχει αλλιάξει κατά τα τελευταία 18 έτη, παραμένοντας στις «συμπτωματικές» θεραπείες.

Πολλές δοκιμές φαρμάκων που στοχεύουν σε θεμελιώδεις παθολογικούς βιοχημικούς μηχανισμούς της νευροεκφυλιστικής διαδικασίας της NA έχουν αποτύχει να δείξουν αποτελεσματικότητα ή συνοδεύονταν από ανεπιθύμητες ενέργειες απαγορευτικές για τη χρήση τους. Έτσι, παρά την εκτεταμένη ερευνητική δραστηριότητα, μέχρι τώρα δεν είχε εμφανιστεί κάποια «αιτιολογική» θεραπεία.

Παθολογική νευροχημεία της νόσου Alzheimer

Δύο είναι τα παθολογικά βιοχημικά χαρακτηριστικά της NA, η ενδοκυττάρια εναπόθεση πρωτεΐνης τ (σε υπερφωσφορυλιωμένη μορφή) σχηματίζοντας τις νευροϊνιδιακές βλάβες¹⁰ και η εξωκυττάρια εναπόθεση αμυλοειδούς (Αβ), σχηματίζοντας τις αμυλοειδικές πλάκες¹¹.

Οι αμυλοειδικές πλάκες αποτελούνται από πολυμερισμένο αμυλοειδές, κυρίως Αβ₄₂, αλλά η διαδικασία του πολυμερισμού γίνεται σταδιακά, αρχίζοντας από τα ευδιάλυτα μονομερή, που παρουσιάζουν παθολογική αναδίπλωση και σχηματίζουν μικρά ολιγομερή (αρχικά 2- ή 3μερή), εν συνεχεία ενδιάμεσα ολιγομερή (π.χ. 9- ή 12μερή), μεγαλύτερα ολιγομερή (Αβ*52) (με τη διαλυτότητα να μειώνεται σταδιακά), πρωτοϊνίδια και τελικά πλήρως αδιάλυτο πολυμερισμένο αμυλοειδές¹². Μονοκλωνικά αντισώματα κατά του αμυλοειδούς μπορούν να συνδέονται με διάφορες μορφές ολιγο- ή/και πολυμερισμένου Αβ₄₂ με αποτέλεσμα να το κάνουν πιο ευδιάλυτο και να κιντο-

ποιούν την απομάκρυνσή του από το παρέγχυμα, αντιμετωπίζοντας το αμυλοειδικό σκέλος της NA^{12,13}. Έτσι τα αντιαμυλοειδικά αντισώματα θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια αιτιολογική θεραπεία για τη νόσο, ωστόσο παρά την σημαντική απομάκρυνση (ενίοτε σχεδόν καθαρισμό του εγκεφάλου από το αμυλοειδικό φορτίο) τα μέχρι πρότινος αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών μιας πλειάδας τέτοιων αντισωμάτων ήταν ασαφή ή αρνητικά¹³.

Φαίνεται όμως, ότι μερικά από τα αντισώματα έχουν κάποια δυναμική και τα περισσότερα στοιχεία μέχρι στιγμής αφορούν στο μονοκλωνικό αντίσωμα aducanumab.

Δεδομένα αποτελεσματικότητας για το aducanumab

Στοιχεία για την φαρμακολογία και κλινική αποτελεσματικότητα του αντισώματος έχουν περιγραφεί σε συνέδρια¹⁴ και συνοψίζονται σε διαδικτυακούς ιστότοπους διαφόρων φορέων¹⁵.

Το aducanumab (BIIB037) είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα τύπου IgG1, που συνδέεται με υψηλή εκλεκτικότητα με έναν επίτοπο του αμυλοειδούς Αβ. Στον εγκέφαλο παρουσιάζει σαφή προτίμηση για Αβ του παρεγχύματος, έναντι αυτού που βρίσκεται στο τοίχωμα των αγγείων. Συνδέεται με τις συσσωρευμένες μορφές του Αβ (ολιγομερή και ινίδια), αλλά όχι με τα μονομερή¹⁵.

Ήδη από το 2016 και τα δημοσιευμένα δεδομένα της μελέτης PRIME ήταν σαφές ότι το aducanumab προκαλεί πολύ σημαντική μείωση του φορτίου αμυλοειδικών πλάκων στο εγκεφαλικό παρέγχυμα¹⁶. Η μελέτη φάσης 3 EMERGE είχε θετικό αποτέλεσμα καθώς οι ασθενείς που ελάμβαναν δόση 10 mg/kg είχαν στατιστικώς σημαντικά οφέλη στο πρωτογενές (CDR-SB) και στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία (MMSE, ADAS-cog, ADCS-ADL-MCI), με μείωση του ρυθμού επιδείνωσης κατά 22%^{14,15}. Στη μελέτη φάσης 3 ENGAGE, δεν υπήρξαν θετικά αποτελέσματα στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, ωστόσο ανάλυση υποομάδων κατέδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει την μέγιστη δόση των 10 mg/kg για τουλάχιστον 10 φορές, παρουσίαζαν όφελος παρόμοιο με αυτό της EMERGE¹⁵. Κατόπιν τροποποίησης των πρωτοκόλλων και σε εκ νέου ανάλυση υπο-ομάδος με μεγαλύτερες αθροιστικές δόσεις σε φορείς APOE4, παρατηρήθηκε πάλι όφελος στην CDR-SB κατά 30% στους ασθενείς της EMERGE και 27% στους ασθενείς της ENGAGE¹⁵. Παράλληλα, πέραν της μεγάλης μείωσης του αμυλοειδικού φορτίου, υπήρξε και μείωση του φορτίου νευροϊνιδιακών βλαβών σε tau-PET και μείωση της phospho-tau στο ENY^{14,15}.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι επιτυγχάνεται κάποιο όφελος (μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της NA) σε ασθενείς με ήπια άνοια ή ήπια νοητική διαταραχή που οφείλεται στη NA (επιβεβαιωμένη με ειδικούς βιοδεί-

κτες, όπως αυτοί του ENY, ή PET αμυλοειδούς), όταν λαμβάνουν την μέγιστη δόση των 10 mg/kg (ιδανικά για τουλάχιστον 10 εγχύσεις ή περισσότερο)¹⁷.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν σπάνια, συνήθως εύκολα αντιμετωπίσιμα αλλεργικά συμβάματα κατά την ενδοφλέβια έγχυση, γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, ζάλη και σύγχυση¹⁸.

Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι το απεικονιστικό φαινόμενο ARIA (Amyloid Related Imaging Abnormalities) το οποίο είτε με μορφή οιδήματος (ARIA-E), είτε με αιμορραγική μορφή (ARIA-H), αποτελεί πηγή ανησυχίας για τους γιατρούς και τους ασθενείς ή τους συγγενείς τους¹⁴⁻¹⁸. Είναι σχετικά συχνό φαινόμενο και εμφανίζεται σαν ARIA-E στο 35% (έναντι 3-10% στο placebo) και σαν ARIA-H στο 17-21% (έναντι 1-6% placebo), ενώ σε ομοζυγότες APOE4 το ARIA-E μπορεί να ανέρχεται στο 42-55% (έναντι 20% στο placebo). Στο 24% έως και 35% (έναντι 5% του placebo) είναι συμπτωματικό (κεφαλαλγία, ναυτία, ζάλη/ίλιγγος, συγχυτικοδιέγερση, αποπροσανατολισμός, απότομη επιδείνωση της νοτικής κατάστασης). Στη μεγάλη πλειοψηφία είναι διαχειρίσιμο (και στο 88% υφείται) με την προσωρινή διακοπή και επιβράδυνση της τιτλοποίησης, ή την μόνιμη διακοπή της αγωγής, όμως στο 0,3% μπορεί η κλινική βαρύτητα να είναι σοβαρή^{5, 16, 18}. Η πιθανότητα εμφάνισης μειώνεται με την σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης¹⁶.

Έγκριση από τον FDA (Food and Drug Administration)

Τα παραπάνω δεδομένα αποτελεσματικότητας, αν και οριακά επαρκή, οδήγησαν στις 7-6-2021 τον FDA στις ΗΠΑ στην έγκριση της χορήγησης aducanumab στη ΝΑ κατά το πρότυπο του «accelerated approval pathway», που ακολουθείται όταν θεωρείται χρήσιμο να χορηγηθεί ένα νέο υποσχόμενο φάρμακο σε έναν μεγάλο αριθμό ασθενών που πάσχουν από μια τόσο καταστροφική νόσο (η οποία μέχρι στιγμής έχει ήπια βελτίωση από τις χορηγούμενες συμπτωματικές θεραπείες), παρά την σχετική αβεβαιότητα ως προς την αποτελεσματικότητα¹⁹. Ωστόσο, θα απαιτηθεί νέα μελέτη επιβεβαίωσης αποτελεσματικότητας μετά την έγκριση, για πολλά έτη.

Μετά την έγκριση στις ΗΠΑ, ακολούθησε δημοσίευση από την Alzheimer Europe²⁰ και το Alzheimer²¹, δημοσίευση σχετικού κειμένου από το εκτελεστικό συμβούλιο (executive board) της European Alzheimer Disease Consortium (EADC)²² και διαδικτυακό σεμινάριο που οργανώθηκε από την Alzheimer Association²³, ενώ πυροδοτήθηκε διεθνώς έντονη συζήτηση με αντικρουόμενες απόψεις. Η θεώρηση της ελάττωσης του φορτίου αμυλοειδούς ως δείκτη αποτελεσματικότητας, η έλλειψη πλήρους απόδειξης κλινικής αποτελεσματικότητας σε αντίθεση με τις δυντικές ανεπιθύμητες

ενέργειες και το υψηλό κόστος (σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας-κινδύνου), η αναγκαιότητα νέας μελέτης επιβεβαίωσης μετά την έγκριση, οι ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης (στάδιο NA, επιβεβαίωση διάγνωσης, τυχόν συνύπαρξη αμυλοειδικής αγγειοπάθειας), αποτέλεσαν μερικά από τα σημεία έντονης συζήτησης. Με την αφορμή αυτή θα θέλαμε να παραθέσουμε τα εξής:

Διαδικασία έγκρισης

Η έγκριση την στιγμή αυτή αφορά μόνο στις ΗΠΑ (FDA), έχει γίνει κατά τον «επιταχυνόμενο» τρόπο και η κατασκευάστρια εταιρεία (Biogen) θα πρέπει, μετά την άδεια, να πραγματοποιήσει μελέτη φάσης 4 για να επιβεβαιώσει την κλινική αποτελεσματικότητα. Η εταιρεία υπολογίζει, ότι η διάρκεια αυτής της μελέτης θα μπορούσε να φτάσει και τα 9 έτη, θα είναι φάσης 4 και, ενδεχομένως, ανοικτή και όχι διπλή-τυφή²⁰. Ο FDA διατηρεί την δυνατότητα να αποσύρει την έγκριση, σε περίπτωση που τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αποβούν αρνητικά. Ωστόσο μέχρι στιγμής δεν έχει υπάρξει έγκριση για την Ευρωπαϊκή ένωση και την Μεγάλη Βρετανία και δεν είναι γνωστό πότε και αν θα υπάρξει έγκριση από τον EMA (European Medicines Agency). Επίσης δεν είναι ξεκάθαρο αν οι διάφορες τοπικές θεσμικές αρχές των ξεχωριστών κρατών (π.χ. ΕΟΦ) θα δώσουν άδεια χρήσης (και με ποιον τρόπο) ή όχι στο φάρμακο.

Η έγκριση του FDA αναφέρει, ότι ενδεικτικό/υποκατάστατο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας του φαρμάκου (surrogate endpoint) θα μπορούσε να θεωρηθεί η ελάττωση του φορτίου αμυλοειδούς από το εγκεφαλικό παρέγχυμα. Υπήρξε (δικαιοδογημένα) εντονότατη αντίδραση σε αυτό. Πράγματι, η βιοχημική-απεικονιστική-παθολογοανατομική αποτελεσματικότερη ελάττωση του φορτίου αμυλοειδούς δεν προδικάζει και κλινική αποτελεσματικότητα, καθώς το φορτίο αμυλοειδικών πλάκων δεν συνδέεται με την κλινική βαρύτητα της νόσου, ενώ άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, ή εμβόλια, που σχεδόν εξαφανίζουν το αμυλοειδές δεν έδειξαν κλινικό όφελος^{12, 13}. Λόγω του αναμφισβήτητου κύρους και της αξιοπιστίας του FDA, το παραπάνω δεν μπορεί να θεωρηθεί ως λάθος, αλλά να ληφθεί υπόψιν μέσα στην ευρύτερη λογική της έγκρισης με τον «επιταχυνόμενο» τρόπο. Η όποια έγκριση, προφανώς, δεν μπορεί να στηρίζεται μόνο στη ικανότητα του aducanumab να ελαττώνει το φορτίο του αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, αλλά να στηρίζεται στα κλινικά οφέλη του φαρμάκου.

Ενδείξεις

Στο δημοσιευμένο SPC του φαρμάκου αναφέρεται ως ένδειξη η νόσος Alzheimer γενικά χωρίς κάποια άλλη αναφορά στη βαρύτητα της νόσου. Οι μελέτες φάσης 3 αφορούσαν ασθενείς με ήπια άνοια NA ή ήπια νοτική διαταραχή οφειλόμενη στη ΝΑ. Αυτό

σημαίνει ότι η όποια αποτελεσματικότητα αφορά στα πρώιμα-ήπια στάδια και όχι ασθενείς με άνοια NA μέτριου ή σοβαρού σταδίου²³. Επομένως η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου θα πρέπει να γίνει σε όλους τους ασθενείς (και εν συνεχεία να παρακολουθείται) με επαρκή νευροψυχολογικό έλεγχο. Επιπρόσθετα, πέραν της δομικής απεικόνισης με MRI εγκεφάλου, η διάγνωση της NA θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με βιοδείκτες²³. Οι βιοδείκτες μπορεί να είναι είτε αυτοί του PET αμυλοειδούς (που αυτή τη στιγμή δεν είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα), είτε του ENY.

Στο ENY το βιοχημικό αποτύπωμα της NA απαιτεί ΚΑΙ παθολογικές τιμές αμυλοειδούς ($A\beta_{42}$ ή, καλύτερα $A\beta_{42}/A\beta_{40}$) ΚΑΙ παθολογικές τιμές phospho-tau^{24, 25}. Χαμηλό αμυλοειδές μόνο, μπορεί να ανευρεθεί σε ασθενείς του φάσματος Alzheimer (πολύ πρώιμα ασυμπτωματικά στάδια)²⁵, αλλά επίσης και σε ασθενείς με αγγειακή νοτική διαταραχή²⁶, συμπεριλαμβανομένου του CADASIL²⁷, στο 45% των ασθενών με άνοια σωματίων Lewy^{28, 29} και σπανιότερα σε άλλες νευροεκφυλιστικές άνοιες. Δεδομένου ότι κάποιοι ασθενείς με τις παραπάνω οντότητες μπορεί να εμφανιστούν με άτυπες κλινικές εικόνες, μιμούμενες NA, είναι προφανής η αξία της επιβεβαίωσης του πλήρους βιοχημικού αποτυπώματος της NA και όχι μόνο χαμηλού αμυλοειδούς. Επιπρόσθετα οι παραπάνω βιοδείκτες στο ENY θα πρέπει να μετρούνται σε εξειδικευμένα εργαστήρια με συμμετοχή σε διεθνή προγράμματα ακριβείας, και με δικές τους διαχωριστικές τιμές, που να προέρχονται από καλά καθορισμένη ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων και όχι από την βιβλιογραφία³⁰. Ομοίως το PET αμυλοειδούς θα πρέπει να εκτελείται σε ειδικευμένα νευροαπεικονιστικά κέντρα.

Αναμενόμενο όφελος

Τα κλινικά οφέλη του aducanumab ανεδείχθησαν στατιστικώς σημαντικά μόνο στη μελέτη EMERGE, αλλά όχι στην ENGAGE^{14, 15, 17}. Στην τελευταία, ανάληψη υποομάδων έδειξε παρόμοια οφέλη με της EMERGE σε εκείνους που έπαιρναν την μέγιστη δόση των 10 mg/d για τουλάχιστον 10 εγχύσεις. Επομένως, η κλινική αποτελεσματικότητα αυτή την στιγμή είναι πιθανολογούμενη και όχι απόλυτα αποδεδειγμένη πέραν πάσης αμφιβολίας, απαιτεί δε την επίτευξη της μέγιστης δόσης των 10 mg/kg για ικανό (αλλά όχι καλά προσδιορισμένο) χρονικό διάστημα. Πέραν αυτού, η πιθανολογούμενη αποτελεσματικότητα έγκειται σε μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της τάξης του 22% κατά μέσο όρο, ή λίγο μεγαλύτερη (αλλά όχι πάνω από 30%) σε επιλεγμένες υποομάδες ασθενών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, αντενδείξεις

Αναμφίβολα, η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι οι ARIA και μπορεί να εμφανιστούν οποτεδήποτε κατά την θεραπεία με συνολικό ποσοστό (ARIA-E και ARIA-H) της τάξης του 41% (έναντι 10% στο placebo),

ενώ στο 10% των μπορεί να υποτροπιάσουν¹⁸. Το γεγονός αυτό απαιτεί διενέργεια αρχικής MRI εγκεφάλου υποχρεωτικά πριν την έναρξη της αγωγής (εντός του τελευταίου έτους), αυτομάτως αποκλείοντας τους ασθενείς με βηματοδότη, μεταλλική βαλβίδα στην καρδιά, ή άλλο μεταλλικό αντικείμενο μη συμβατό με την μαγνητική τομογραφία.

Στο SPC του φαρμάκου σημειώνεται ότι η ασφάλεια χορήγησης δεν είναι γνωστή σε περίπτωση ανεύρεσης (στην αρχική προ-θεραπείας MRI) οποιασδήποτε επιφανειακής σιδήρωσης, ή ≥ 10 μικροαιμορραγίες ή ιστορικού μίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας >1 cm εντός του τελευταίου έτους¹⁸. Απαιτούνται ως εκ τούτου περισσότερα δεδομένα ασφάλειας για την ένδειξη ή αντένδειξη του aducanumab σε ασθενείς με NA και συνοδό αμυλοειδική αγγειοπάθεια²³.

Μετά την έναρξη της αγωγής οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά συνεχώς για την εμφάνιση συμπτωμάτων που παραπέμπουν σε ARIA, ιδιαίτερα δε για τις πρώτες 8 εγχύσεις, δεδομένου ότι το ARIA τείνει να εμφανίζεται πιο συχνά (αλλά όχι αποκλειστικά) στους πρώτους μήνες. Επί απουσίας συμπτωμάτων θα διενεργηθεί προληπτικά MRI πριν την 7^η και την 12^η έγχυση. Σε περίπτωση συμπτωμάτων, μετά την κλινική αξιολόγηση διενεργείται MRI και ο ασθενής παρακολουθείται κλινικά και απεικονιστικά όπως χρειαστεί.

Συνήθως η απεικονιστική βαρύτητα του ARIA είναι μικρή-μέτρια και σε λιγότερο ποσοστό σοβαρή. Σε απεικονιστικά σοβαρά ARIA-H, η θεραπεία σταματά και ο ασθενής παρακολουθείται κλινικά και απεικονιστικά, η δε θεραπεία δύναται θεωρητικά να ξαναρχίσει με πολύ προσοχή, μόνο εάν υπάρχει ένδειξη σταθεροποίησης (όχι αύξηση μεγέθους ή αριθμού βλαβών), ωστόσο στις κλινικές μελέτες η θεραπεία διεκόπη μόνιμα σε τέτοιους ασθενείς. Ομοίως, σε ασθενείς με ARIA-E και ήπιο-μέτριο ARIA-H, η θεραπεία δύναται να ξαναρχίσει με προσοχή, μετά από την αρχική περίοδο παρατήρησης-απεικονιστικής σταθεροποίησης. Ωστόσο στις κλινικές μελέτες η θεραπεία διεκόπη προσωρινά σε ασθενείς με μέτριο-σοβαρό ARIA-E ή μέτριο ARIA-H. Σε περίπτωση προσωρινής μόνο διακοπής, η επανέναρξη γίνεται από το δοσολογικό σημείο που είχε σταματήσει. Στο SPC του φαρμάκου τονίζεται ότι δεν υπάρχουν συστηματικά δεδομένα ασφάλειας για την συνέχιση της χορήγησης σε μέτριο-σοβαρό ARIA, τονίζεται όμως επίσης ότι τα οφέλη της δόσης 10 mg/kg πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη όταν κανείς αποφασίζει να διακόψει την περαιτέρω τιλοποίηση¹⁸. Από τα παραπάνω καταλαβαίνει κανείς ότι οι ARIA απαιτούν προσοχή και συνεχή επαγρύπνηση, καθιστώντας απαραίτητη την εμπλοκή νευρολόγων με σημαντική προηγούμενη εμπειρία σε θέματα άνοιας και νόσου Alzheimer.

Τρόπος χορήγησης - κόστος

Το aducanumab χορηγείται με μία IV έγχυση ~1

ώρας κάθε 4 εβδομάδες (και όχι νωρίτερα από 21 μέρες) με σταδιακή τιτλοποίηση (Εγχύσεις 1 και 2: 1 mg/kg, εγχύσεις 3 και 4: 3mg/kg, εγχύσεις 5 και 6: 6 mg/kg και από την 7η έγχυση και μετά 10 mg/kg). Η έγχυση καλή είναι να γίνεται από εξειδικευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, που παρακολουθεί τον ασθενή για τυχόν αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η σταδιακή τιτλοποίηση, εκτός των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, ελαττώνει και την πιθανότητα του ARIA. Το ετήσιο κόστος χρήσης του φαρμάκου για τις ΗΠΑ, ξεπέρασε κάθε πρόβλεψη, υπολογιζόμενο σε \$56.000²¹, χωρίς να συμπεριλαμβάνεται το κόστος για το προσωπικό και τις υποδομές που απαιτούνται για τις εγχύσεις, το κόστος για το προσωπικό που θα πραγματοποιεί τους νευροψυχολογικούς ελέγχους, το κόστος προσδιορισμού των βιοδεικτών και οι επαναλαμβανόμενες MRI. Σαφώς τίθεται θέμα αποζημίωσης από τα ασφαλιστικά συστήματα, προσθέτοντας ένα μεγάλο φορτίο στους διαχειριστές της οικονομίας της υγείας, δεδομένου ότι οι ασθενείς με ΝΑ είναι ικανού αριθμού (πολύ περισσότεροι από την πολυπληθή σκλήρυνση, που επίσης έχει φάρμακα με IV έγχυση) και προβλέπεται να γίνουν ακόμα περισσότεροι στο εγγύς μέλλον. Επομένως, στην διαδικασία αποζημίωσης θα πρέπει να προβληφθεί όχι μόνο το κόστος του φαρμάκου, αλλά και του προσδιορισμού βιοδεικτών, των επαναλαμβανόμενων MRI, η επέκταση των χώρων για να καλυφθούν οι ανάγκες των εγχύσεων και το επιπρόσθετο προσωπικό, που θα απαιτηθεί για τους νευροψυχολογικούς ελέγχους και τις εγχύσεις.

Συμπέρασμα

Το aducanumab σίγουρα δεν αποτελεί το φάρμακο που έφερε το θαύμα ή την ριζική θεραπεία για τη ΝΑ, όπως περιεγράφηκε σε κάποια MME ή έγινε λανθασμένα αντιληπτό από κάποιες οικογένειες ασθενών. Δεν απευθύνεται σε όλους τους ασθενείς με ΝΑ, ενώ η χορήγησή του δεν είναι απλή, απαιτεί τεκμηριωμένη διάγνωση και προσοχή-επαγρύπνηση, ενώ και το κόστος είναι (δικαιολογημένα) υψηλό. Από την άλλη μεριά, η έγκριση του aducanumab δεν αποτελεί μόνο την πρώτη έγκριση φαρμάκου για την ΝΑ μετά από ~18 χρόνια. Αποτελεί και την πρώτη στην ιστορία έγκριση αιτιολογικής θεραπείας για τη ΝΑ και υπό την έννοια αυτή, παρά τους προαναφερθέντες περιορισμούς, μπορεί να θεωρηθεί ως ένα βήμα προς τα εμπρός. Συχνά οι εξελίξεις έρχονται σταδιακά. Άλλωστε και άλλα μονοκλωνικά αντισώματα για τα οποία υπάρχουν ενδείξεις ενδεχόμενης αποτελεσματικότητας, όπως το lecanemab (BAN2401), το gantenerumab σε μεγαλύτερες δόσεις και το donanemab ήδη δοκιμάζονται ή ετοιμάζονται για δοκιμή, σε διπλές τυφλές μελέτες διαφόρων φάσεων¹⁷. Αισιοδοξούμε, ότι ένας καινούργιος δρόμος (αυτός των αιτιολογικών θεραπειών) ανοίγεται, που προοδευτικά θα οδηγήσει σε πολύ αποτελεσματικότερες θεραπείες για αυτή την

πανδημική σοβαρή νόσο. Μέχρι τότε, οι ασθενείς και οι συγγενείς τους θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα θέματα ενδείξεων, αντενδείξεων, αποτελεσματικότητας, τρόπου χορήγησης, ανεπιθύμητων ενεργειών και κόστους, ώστε να μην έχουν μη ρεαλιστικές προσδοκίες από την χρήση του aducanumab.

Βιβλιογραφία

1. Καπάκη Ε, Παρασκευάς ΓΠ. Σύγχρονη θεραπευτική θεώρηση της νόσου Alzheimer και άλλων ανοϊκών διαταραχών. Ανατύπωση 2004. Αθήνα, ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις.
2. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010;32:1234-1251.
3. Sabbagh M, Han S, Kim S, Na HR, Lee JH, Kandiah N, et al. Clinical Recommendations for the Use of Donepezil 23 mg in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease in the Asia-Pacific Region. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2016;6:382-395.
4. Grossberg G, Cummings J, Frölich L, Bellelli G, Molinuevo JL, Krahnke T, Strohmaier C. Efficacy of higher dose 13.3 mg/24 h rivastigmine patch on instrumental activities of daily living in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2013 Sep;28(6):583-591.
5. Molinuevo JL, Frölich L, Grossberg GT, Galvin JE, Cummings JL, Krahnke T, Strohmaier C. Responder analysis of a randomized comparison of the 13.3 mg/24 h and 9.5 mg/24 h rivastigmine patch. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:9.
6. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:889-898.
7. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, Ng LL, Mamun K, Merchant RA, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. *CNS Neurosci Ther* 2019;25:288-298.
8. Kocis P, Tolar M, Yu J, Sinko W, Ray S, Blennow K, et al. Elucidating the Aβ42 anti-aggregation mechanism of action of tramiprosate in Alzheimer's disease: integrating molecular analytical methods, pharmacokinetic and clinical data. *CNS Drugs*. 2017;31(6):495-509.
9. Cummings J, Passmore P, McGuinness B, Mok V, Chen C, Engelborghs S, et al. Souvenaid in the

- management of mild cognitive impairment: an expert consensus opinion. *Alzheimers Res Ther* 2019;11:73.
10. Kosik KS, Greenberg SM. Tau protein and Alzheimer's disease. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL (eds) *Alzheimer's Disease*. Raven Press Ltd, New York, 1994:335-344.
 11. Dickson DW. The pathogenesis of senile plaques. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:321-339.
 12. Panza F, Lozupone M, Dibello V, Greco A, Daniele A, Seripa D, et al. Are antibodies directed against amyloid- β (A β) oligomers the last call for the A β hypothesis of Alzheimer's disease? *Immunotherapy*. 2019;11(1):3-6.
 13. Panza F, Lozupone M, Seripa D, Imbimbo BP. Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer disease: Is it now a long shot? *Ann Neurol*. 2019;85(3):303-315.
 14. Budd-Haeberlein S, Von Hein C, Tian Y, Chalkias S, Muralidharan KK, et al. EMERGE and ENGAGE topline results: two phase 3 studies to evaluate aducanumab in patients with early Alzheimer's disease. *Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference: 4-7 December 2019; San Diego*.
 15. <https://www.alzforum.org/therapeutics/aducanumab>
 16. Sevigny J, Chiao P, Bussi re T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537:50-56.
 17. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther* 2020;12:95.
 18. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s000lbl.pdf.
 19. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information>.
 20. <https://www.alzheimer-europe.org/News/Science-watch/Monday-07-June-2021-Alzheimer-Europe-welcomes-FDA-decision-to-approve-aducanumab>.
 21. <https://www.alzforum.org/news/research-news/aducanumab-approved-treat-alzheimers-disease>.
 22. https://videnscenterfordemens.dk/sites/default/files/paragraph/field_file/Statement%20Approval%20Aducanumab%20EADC.pdf.
 23. Dialogue: Current Perspectives on Aducanumab. Recorded on June 21, 2021. https://www.alz.org/research/for_researchers/grants/research-webinars.
 24. Simonsen AH, Herukka SK, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimer's Dement* 2017;13:274-84.
 25. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018, 14, 535-562.
 26. Wallin A, Kapaki E, Boban M, Engelborghs S, Hermann DM, Huisa B, et al. Biochemical markers in vascular cognitive impairment associated with subcortical small vessel disease - A consensus report. *BMC Neurol*. 2017;17(1):102.
 27. Formichi P, Parnetti L, Radi E, Cevenini G, Dotti MT, Federico A. CSF Biomarkers Profile in CADA-SIL-A Model of Pure Vascular Dementia: Usefulness in Differential Diagnosis in the Dementia Disorder. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;2010:959257.
 28. Paraskevas GP, Bougea A, Constantinides VC, Bourboulis M, Petropoulou O, Kapaki E. In vivo Prevalence of Alzheimer Biomarkers in Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4-6):289-296.
 29. Paraskevas GP, Constantinides VC, Pyrgelis ES, Kapaki E. Mixed Small Vessel Disease in a Patient with Dementia with Lewy Bodies. *Brain Sci*. 2019;9(7):159.
 30. Lewczuk P, Riederer P, O'Bryant SE, Verbeek MM, Dubois B, Visser PJ, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2018;19:244-328.