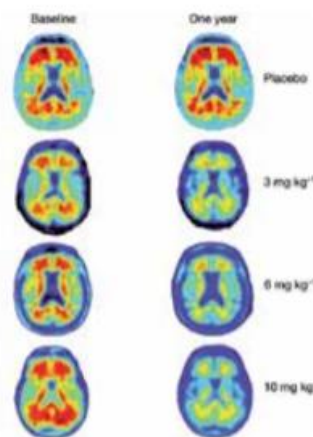


BELOFTEVOLLE TOEKOMSTIGE BEHANDELINGEN VOOR DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

De ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door een opeenstapeling van onoplosbare eiwitten in de hersenen, meer bepaald het *amyloïde-beta* ($A\beta$)* en *tau** proteïne. Uiteindelijk leiden deze eiwitneerslagen tot het afsterven van de hersencellen, met verlies aan hersenmassa tot gevolg, alsook tot een verstoring tussen de communicatie van deze cellen. Het samenklitten van het kleverige $A\beta$ tot de grotere 'seniele plaques' wordt door veel onderzoekers overigens beschouwd als dé oorzaak van deze ziekte. Het is dan ook niet verwonderlijk dat het merendeel van de huidige klinische studies zich toelegt op de ontwikkeling van *antilichamen** gericht tegen de vorming van dit giftige $A\beta$ -proteïne^[1]. Deze laatste categorie *ziektewijzigende** medicijnen kunnen we bundelen onder de noemer van *immunotherapieën**. Hierna volgt een kort overzicht.

In de categorie van de immunotherapieën is het tot dusver meest beloftevolle medicijn aducanumab. Dit *monoklonale** antilichaam werd van oktober 2012 tot en met januari 2014 toegediend aan 165 patiënten met *prodromale** tot milde Alzheimer over 33 sites in

Amerika. De interim resultaten werden voor het eerst voorgesteld op een internationaal congres in maart 2015. De participanten kregen maandelijks een intraveneuze baxter of *placebo** van verschillende dosissen gedurende 1 jaar. Na *PET-beeldvorming** kon men een significante afname van de amyloïde plaques in de hersenen vaststellen alsook een vertraagde achteruitgang van het geheugen, reeds vanaf de laagste dosis (3mg/kg). Het medicijn werd goed verdragen.



*PET-beeldvorming van de hersenen (amyloid-PET florbetapir) na 1 jaar therapie met aducanumab (rechterkolom; dosissen van 3 tot 10mg/kg) waarbij de intense afname van rode vlekken duidt op een significante afname van het aantal amyloïde plaques in de hersenen (vergeleken met 'baseline', linkerkolom).
Bron: Sevigny J et al. 2016; Nature Vol. 537, pp. 50-56*

Mede daardoor loopt momenteel een grotere *fase 3** studie waarin 1350 patiënten met milde geheugentekorten en milde Alzheimer worden ingesloten over 150 centra in de hele wereld waaronder ook verschillende in Nederland en België. Het einde van de studie wordt verwacht tegen 2022^[2].

Gelijkaardig aan aducanumab, is solanezumab. Twee grotere fase 3 studies met 2052 patiënten met milde tot matige Alzheimer werden hierbij 80 weken opgevolgd. Helaas kon er hier een iets minder groot positief effect op het geheugen worden waargenomen. Heel recent bleek ook dat een vervolgfase 3 studie bij patiënten met milde dementie door een ziekte van Alzheimer niet het gehoopte positieve effect had.

Tot slot zijn er ook nog de zogenaamde *BACE-inhibitoren**. Deze farmaca verwijderen geen amyloïde plaques, maar verhinderen de aanmaak van het A β -proteïne. Ook deze medicinale strategie lijkt na eerdere fase 1 en fase 2 studies enorm hoopvol te zijn. Op termijn zouden BACE-inhibitoren zelfs als een dagdagelijkse onderhoudstherapie aangewend kunnen worden nadat een eerdere immunotherapie de overtollige plaques verwijderd heeft. Bovendien zou deze categorie van medicatie ook ter preventie gebruikt kunnen worden. In dat verband loopt er momenteel een wereldwijde studie waarbij een BACE-inhibitor getest wordt bij personen die een verhoogd risico hebben om de ziekte van Alzheimer te krijgen maar nog wel geen symptomen hebben.

Het lijkt erop dat de komende jaren veel vooruitgang geboekt zal worden in het Alzheimer onderzoeksveld. Hopelijk volgt tegen 2021 dan eindelijk de goedkeuring van de eerste medicijnen die écht het ziekteverloop kunnen wijzigen. Jammer genoeg blijven deze farmaca het meest efficiënt bij beginnende Alzheimerdementie, of zelfs daarvoor, in het stadium van de milde geheugentekorten. Dit laatste benadrukt terzelfdertijd de nood aan uiterst gevoelige en accurate biomarkers die een vroegtijdige diagnose, zelfs nog in het preklinische stadium, mogelijk maken.

Door: dr. Yannick Vermeiren (postdoctoraal onderzoeker (PhD) Universiteit Antwerpen en Alzheimer Research Center Groningen) & *prof. dr. Sebastiaan Engelborghs* (hoogleraar neurochemie en neurowetenschappen, BIODM, Universiteit Antwerpen en coördinator Geheugenklinik ZNA-Middelheim/Hoge Beuken)

Bronnen:

- [1] Selkoe DJ & Hardy J. 2016. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine* Vol. 8, pp. 595-602.
- [2] Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L et al. 2016. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* Vol. 537, pp. 50-56.

*Lexicon:

- *amyloïde-beta (A β) proteïne*: dit proteïne is een belangrijk fragment van het veel grotere amyloïde precursor proteïne (APP) wat een belangrijke rol speelt bij de groei van hersencellen; daarnaast is het ook betrokken bij reparatie van schade aan deze cellen
- *antilichamen*: ook antistoffen genoemd; eiwitten die door de mens worden aangemaakt als reactie op lichaamsvreemde stoffen zoals virussen of bacteriën
- *BACE-inhibitoren*: inhibitoren van het β -secretase enzym (BACE); dit enzym zorgt voor het klieven van het A β -proteïne uit het veel grotere amyloïde precursor proteïne (APP); inhibitie van dit enzym remt de aanmaak van A β
- *fase 3*: het medicijn wordt getest op een grotere groep patiënten (vaak duizenden; vergeleken met fase 1 of 2) om zo de nevenwerkingen op langere termijn na te gaan; indien voltooid, volgt fase 4, waarbij het product op de markt gebracht wordt en de meer zeldzamere bijwerkingen worden opgespoord op heel lange termijn
- *immunotherapieën*: een behandelingsvorm waar bij een afweerreactie van het eigen immuunsysteem wordt bewerkstelligd en bevorderd; in dit geval door antilichamen te produceren gebaseerd op en gericht tegen een antigeen (i.e. humaan A β)
- *monokonaal*: antilichamen die monokonaal zijn, zijn afkomstig van en worden slechts geproduceerd door één (i.e. mono) plasmacel (i.e. B-lymfocyt)
- *PET-beeldvorming*: positronemissietomografie (PET) is een beeldvormingstechniek waarbij een radioactief isotoop (contrastvloeistof) wordt toegediend aan de patiënt
- *placebo*: een als geneesmiddel voorgeschreven middel zonder werkzame bestanddelen, zonder dat de patiënt dit weet (bv. baxter met fysiologische zoutoplossing toegediend krijgen en niet aducanumab)
- *prodromaal*: de periode die voorafgaat aan het eigenlijke uitbreken van een ziekte (prodromale fase); vaak is de ziekte hier nog niet klinisch aantoonbaar
- *tau proteïne*: een belangrijk eiwit dat in overvloed te vinden is in de hersencellen en dat zorgt voor een goed functioneren hiervan
- *ziektewijzigende*: therapieën die het verloop van een ziekte kunnen wijzigen (=genezen); dit in tegenstelling tot symptomatische behandelingen.