

Kasper Jørgensen

Status på udvikling af lægemidler mod Alzheimer

Antallet af forsøg med lægemidler mod Alzheimer har de seneste to år ligget nogenlunde konstant på lidt over 120 produkter, viser ny statusartikel. Der satses desuden på en bredere palet af lægemidler orienteret mod flere forskellige sygdomsmekanismer.



Udvikling og afprøvning af potentielle lægemidler mod Alzheimers sygdom er et komplekst og vidt forgrenet forskningsfelt, som det er vanskeligt at skaffe sig overblik over.

Til alt held har en forskergruppe ledet af den amerikanske professor i neurologi, Jeffrey Cummings, siden 2016 publiceret årlige statusartikler, der resumerer, hvilke nye typer alzheimermedicin, der potentielt ligger i *pipeline*.

Statusartiklerne er baseret på oplysninger fra en amerikansk føderal database over lægemiddelforsøg – *ClinicalTrials.gov* – der registrerer kliniske forsøg fra det meste af verden. Selvom databasen næppe fanger alle medicinafprøvninger uden for USA, giver den et godt overblik.

28 lægemidler i fase 3

Ifølge databasen var 126 forsøgslægemidler mod Alzheimers sygdom under afprøvning i januar 2021, hvilket er nogenlunde uændret fra 2020, hvor 121 lægemidler var under udvikling. Heraf er nogle de samme. 28 lægemidler befandt sig i begyndelsen af året i fase 3 afprøvning, 74 lægemidler i fase 2 og 24 i fase 1.

I 2016 var der 93 forsøg med lægemidler mod sygdommen.



De tre faser i lægemiddelfoprøvning er nærmere beskrevet i sidste uges omtale af et studie, der opgjorde omkostningerne til udvikling og afprøvning af ny Alzheimermedicin. Kort fortalt udgør fase 1 en slags indledende afprøvning før en eventuel opskalering til fase 2, mens fase 3 udgør den sidste, store afprøvning før lægemidlet søges godkendt til klinisk brug.

Blandt de 28 forsøgslægemidler i fase 3 er der især opmærksomhed på produkter som *gantenerumab*, *lecanemab*, *solanuzemab* og *aducanumab*, hvoraf sidstnævnte i mellemtiden har opnået betinget godkendelse i USA.

Sygdomsmodificerende lægemidler

Mere end 80 % af de 126 forsøgslægemidler er såkaldt sygdomsmodificerende lægemidler, der sigter mod at påvirke de underliggende biologiske processer bag Alzheimers sygdom.

I biologisk forstand er Alzheimer en langstrakt sygdom. Forud for diagnosen ligger der typisk et forløb på 15 til 20 år, hvor en række sygdomsprocesser udvikler sig i hjernen uden at patienten oplever kliniske symptomer – også kaldet den prækliniske fase.

Endvidere er der en såkaldt prodromal fase, der typisk strækker sig over de sidste tre til seks år før diagnosen stilles, hvor patienten har lettere kliniske symptomer, men endnu ikke opfylder kriterierne for en demensdiagnose.

Behandling begynder før symptomer

I de senere år er sket en forskydning i retning af, at flere deltagere inkluderes i lægemiddelforsøg allerede i den prodromale eller endda i den prækliniske fase. Behandlingen begynder i en vis forstand, før patienten bliver syg.

Ideen med den meget tidlige behandling er at forebygge Alzheimer, forsinke sygdomsdebut eller sænke tempoet i sygdomsudviklingen. Når først man har demens, er hjernen temmelig medtaget, og behandlingsmulighederne er stærkt begrænsede.

Man kan i dag finde deltagere i det meget tidlige stadie til forsøgene, fordi biologiske eller genetiske markører for Alzheimer kan afsløre sygdommen mange år før, symptomerne melder sig.

Den hastige udvikling indenfor blodprøvebaserede biomarkører forventes desuden både at gøre det markant nemmere og billigere at anvende biomarkører i både forskning og klinik indenfor få år. Det forventes derfor, at der med tiden vil være en hurtigere udvikling af lægemidler, samt at man hurtigere kan få en diagnose, som formentlig også vil være mere præcis.

Bred palet af virkninger

Tidligere var en stor del af forsøgslægemidlerne rettet mod at fjerne ophobninger af det skadelige proteinfragment beta-amyloid fra hjernen, men de senere år er paletten af virkningsmekanismer blevet gradvist bredere. Alzheimer er en kompleks sygdom, og derfor giver det også mening at rette fokus på at målrette medicin mod andre af sygdomsmekanismerne.

Der er for eksempel flere lægemidler på vej, der sigter mod at fjerne ophobninger af tau (et andet skadeligt protein). Andre lægemidler er orienteret mod at dæmpe inflammation og betændelsesreaktioner i hjernevævet, styrke hjernecellernes immunforsvar, beskytte hjernecellerne mod neurodegeneration eller øge den synaptiske plasticitet.

Symptomdæpende forsøgslægemidler

Der afprøves også en række symptomdæpende forsøgslægemidler, der ikke påvirker de bagvedliggende sygdomsprocesser, men i stedet sigter mod at styrke det kognitive funktionsniveau eller mod at dæmpe neuropsykiatriske symptomer.

Førstnævnte lægemidler, også kaldet *cognitive enhancers*, udgør godt 10 % af forsøgslægemidlerne, og kan for eksempel være baseret på ginkgo biloba, koffein eller nikotin.



Som eksempler på lægemidler mod neuropsykiatriske symptomer, der udgør 7 % af forsøgslægemidlerne under udvikling, kan nævnes ny generationer af antidepressiv eller antipsykotisk medicin eller døgnrytmeregulerende lægemidler.

Omdefinerede lægemidler

En anden tendens, som forskergruppen har bemærket, er et øget fokus på såkaldte 'omdefinerede' (*repurposed*) lægemidler. Det vil sige genbrug af velkendte lægemidler mod andre typer sygdomme som for eksempel diabetes. Disse lægemidler afprøver man på ny med henblik på at afklare, om de også kunne have en effekt på eksempelvis Alzheimer. Der er aktuelt 50 *repurposed* lægemidler under afprøvning svarende til 40 % af forsøgslægemidlerne.

En fordel ved at genbruge velkendte lægemidler er – forudsat at de også virker på Alzheimer – at man i forvejen har en solid erfaring vedrørende deres sikkerhed og eventuelle bivirkninger. Mange af de lægemidler, der har været på markedet i mange år, er desuden også relativt billige.

Overlæge Kristian Steen Frederiksen, der er Leder af Klinisk Forskningsenhed ved Hukommelsesklinikken, Rigshospitalet, finder det betryggende, at der stadig igangsættes nye lægemiddelforsøg til behandling af Alzheimers sygdom på trods af mange negative studier.

"Det er vejen frem til en bedre medicinsk behandling til sygdommen," siger han.

Han nævner desuden, at der også i Danmark på nuværende tidspunkt er flere fase 3 studier med forskellige lægemidler rettet mod Alzheimer.

Cummings J, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Taghva K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2021;7(1):e12179

[PubMed](#)

Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020;6(1):e12050

[PubMed](#)

Oprettet: 09. november 2021