

Mange forsøgslægemidler mod Alzheimers sygdom i pipelinen

Kasper Jørgensen

Efter 17 års dødvande er der ved at komme skred i udviklingen af nye lægemidler mod Alzheimers sygdom. Siden 2021 har to lægemidler opnået såkaldt fremskyndet godkendelse af de amerikanske lægemiddelmyndigheder (FDA). De nye lægemidler kan ikke helbrede alzheimer eller sætte udviklingen af sygdommen i stå. Men de kan dæmpe tempoet i sygdommens udvikling, så patienten vinder tid.



Ifølge en amerikansk forskergruppe, der overvåger udviklingen af medicin mod Alzheimers sygdom, var der i starten af januar 2023 hele 141 nye lægemidler under afprøvning i sammenlagt 187 kliniske forsøg.

Både *aducanumab*, der blev godkendt i USA i 2021, og *lecanemab*, der blev godkendt samme sted i år, er sygdomsmodificerende lægemidler, der reducerer mængden af det skadelige protein beta-amyloid i hjernen.

Aducanumab har indtil videre kun vist effekt på mængden af beta-amyloid, hvorimod lecanemab også har dokumenteret effekt på de kognitive symptomer ved Alzheimers sygdom. Begge lægemidler er beregnet på den tidlige fase af alzheimer.

Uændret antal

Men der er flere mulige lægemidler i pipelinen. Ifølge en amerikansk forskergruppe, der overvåger udviklingen af medicin mod Alzheimers sygdom, var der i starten af januar 2023 hele 141 nye lægemidler under afprøvning i sammenlagt 187 kliniske forsøg. Antallet er nogenlunde uændret siden januar 2022, hvor 143 forsøgslægemidler var under afprøvning.

Kliniske lægemiddelforsøg foregår i tre faser, der kaldes fase 1 (indledende afprøvning), fase 2 (mere omfattende afprøvning) og fase 3 (afprøvning i stor skala), der udgør den sidste fase før en eventuel godkendelse. De 141 nye lægemidler fordeler sig med 36 produkter i fase 3 forsøg, 87 produkter i fase 2 og 31 i fase 3 (nogle lægemidler afprøves i flere faser samtidigt).

De nye lægemidler opdeles i henholdsvis sygdomsmodificerende lægemidler (111 produkter), lægemidler mod neuropsykiatriske symptomer (15 produkter) og lægemidler, der styrker det kognitive funktionsniveau (*cognitive enhancers*) (15 produkter). Inden for det neuropsykiatriske område har det antipsykotiske lægemiddel *brexiprazol* i et fase 3 forsøg vist sig at mindske urolig adfærd og agitation ved alzheimer, mens *suvorexant* (en såkaldt orexinreceptorantagonist), der ikke er tilgængelig i Danmark, har vist effekt mod søvnløshed ved Alzheimers sygdom.

Bredt spektrum af virkningsmekanismer

Lægemidlerne involverer et bredt spektrum af virkningsmekanismer. 24 produkter sigter primært mod at mindske inflammation og betændelsesreaktioner i hjernevævet, 22 produkter har lige som aducanumab og lecanemab fokus på fjernelse af amyloid, 18 produkter sigter mod at øge den synaptiske plasticitet og beskytte hjernecellerne, mens 13 produkter retter sig mod fjernelse af tau, der udgør et andet skadeligt proteinstof ved alzheimer.

Hertil kommer mindre grupper af lægemidler, der forsøger at påvirke hjernecellernes stofskifte og bioenergetik, at dæmpe oxidativt stress samt at påvirke omsætningen af proteiner i hjernecellerne. Flertallet af lægemidlerne mod neuropsykiatriske symptomer og *cognitive enhancers* virker via påvirkning af hjernecellernes signalstoffer. Otte af de 187 kliniske forsøg involverer behandling med stamceller.

Genbrugt medicin

40 ud af de 141 forsøgslægemidler, svarende til 28 %, er genbrugte (*repurposed*) produkter, der i forvejen er godkendt til behandling af andre sygdomme.

Som eksempel på et genbrugt lægemiddel til sygdomsmodificerende behandling kan nævnes *semaglutid*, der i forvejen anvendes til behandling af type 2-diabetes, men som også menes at have en sygdomsmodificerende effekt ved Alzheimers sygdom. *Escatilopram* er et kendt antidepressivt lægemiddel, der aktuelt afprøves mod agitation, som er et af de plagsomme neuropsykiatriske symptomer ved alzheimer. *Koffein*, der som bekendt udgør den opkvikkende ingrediens i fx kaffe, er aktuelt under afprøvning som *booster* af det kognitive funktionsniveau ved Alzheimers sygdom.

Afprøvning af lægemidler er en yderst bekostelig affære. Hvis samtlige registrerede kliniske forsøg skal gennemføres, skal der globalt set rekrutteres omkring 57.000 deltagere. Således er 108 (58 %) af de 187 kliniske forsøg finansieret af lægemiddelindustrien, 17 forsøg (9 %) er offentlig-private partnerskaber, mens 60 forsøg (32 %) er finansieret af offentlige forskningsinstitutioner, universiteter med videre.

Udviklingen indenfor biologiske markører for alzheimer betyder, at biomarkører for amyloid – og eventuelt også tau – i stigende grad anvendes i forbindelse med rekruttering af deltagere til de kliniske forsøg samt til monitorering af effekten af behandlingen. Det sikrer en mere præcis rekruttering af patienter og en bedre vurdering af behandlingseffekten.

Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023;9(2):e12385.

[PubMed](#)

Herring WJ, Ceesay P, Snyder E, Bliwise D, Budd K, Hutzelmann J, et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimers Dement*. 2020;16(3):541-51.

[PubMed](#)

www.clinicalTrials.gov

[U.S. Government](#)

Oprettet: 17. juli 2023