

Kasper Jørgensen

Forsøgsmedicin renser hjernen for beta-amyloid

Forsøgslægemidlet donanemab har i et fase 2-forsøg vist sig at fjerne skadelige ophobninger af proteinfragmentet beta-amyloid fra hjernen hos flertallet af forsøgsparticipanter med Alzheimers sygdom. Men selvom resultaterne virker lovende, var medicinens virkning på patienternes kognitive funktionsniveau beskednen.



Donanemab er et blandt flere forsøgslægemidler, der virker som en slags antistoffer mod proteinfragmentet beta-amyloid, som bidrager til Alzheimers sygdom ved at samle sig i hjernen i skadelige mængder.

Donanemab binder sig til beta-amyloide ophobninger og bidrager til at nedbryde dem. Den amerikanske medicinalvirksomhed Eli Lilly har publiceret resultater fra et klinisk forsøg ved navn *Trailblazer* – et såkaldt fase 2 studie – af 1½ års varighed.

Her blev donanemab afprøvet på patienter i det tidlige stadie af Alzheimer. Donanemab adskiller sig fra andre antistoffer mod beta-amyloid, idet det specifikt retter sig mod en særlig patologisk variant af proteinfragmentet, der danner de skadelige ophobninger, vi kender som amyloide plaques.

Tau-scanning



Alle potentielle deltagere fik indledningsvis foretaget hjernescanninger, der målte mængden af beta-amyloid og tau i hjernen. Mængden af proteinstoffet tau i neuronerne er en mere pålidelig markør for graden af kognitiv svækkelse ved Alzheimers sygdom end beta-amyloid.

Personer, der havde ingen eller et meget lavt optag af tau på hjernescanningen, blev ikke inkluderet i studiet. Heller ikke personer med meget høje tau-værdier blev inkluderet. Herved sikrede forskerne sig, at der var tale om en forholdsvis ensartet gruppe af patienter, hvor Alzheimer ikke var så fremskreden, at forsøgsbehandlingen ville være virkningsløs.

Multicenterstudie

Der indgik 257 deltagere fra 56 forskellige klinikker i USA og Canada i afprøvningen. Den ene halvdel blev via lodtrækning udvalgt til behandling med donanemab, mens den anden halvdel uafvidende måtte tage til takke med placebo. Deltagerne var overvejende hvide med en gennemsnitlig alder omkring 75 år, og tre ud af fire havde en APOE genotype associeret med risiko for Alzheimers sygdom.

Alle deltagere havde symptomer på Alzheimer og havde en positiv amyloid-scanning. Deres gennemsnitlige MMSE-score ved studiets start var 23,6 svarende til demens i let grad.

Effekt hos to ud af tre

Behandlingen med donanemab eller placebo foregik via intravenøs infusion en gang månedligt. Amyloid-scanningen blev gentaget efter henholdsvis 24 og 52 ugers behandling. Hvis scanningen viste, at mængden af amyloid i hjernen var blevet reduceret til et normalt niveau, blev donanemab-dosis sat ned.

Hvis mængden af amyloid i hjernen faldt yderligere, blev pågældende deltager skiftet fra donanemab til placebo. Ud over at fjerne amyloid fra hjernen hos to ud af tre deltagere i donanemab-gruppen, så lægemidlet også ud til at mindske mængden af tau i frontallappen og andre dele af hjernen.

Forsinker kognitiv svækkelse

The Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS), der kombinerer en kognitiv skala med et mål for praktisk funktionsevne i hverdagen (ADL), udgjorde det primære resultatmål i studiet. Mange tidligere forsøg med lægemidler mod Alzheimers sygdom har traditionelt anvendt CDR-SB (*Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes*), men denne skala har ifølge forskerne bag det aktuelle studie vist sig at være upålidelig.

Der sås et gradvis fald i iADRS i begge deltagergrupper i løbet af de 18 måneder, som forsøget varede, hvilket var udtryk for, at lægemidlet ikke gjorde patienterne mere raske. Men udviklingstempoet i de to grupper var signifikant forskelligt svarende til, at donanemab forsinkede tabet af kognitive og praktiske færdigheder med ca. en tredjedel.

Forsigtig optimisme

Uafhængige eksperter vurderer ifølge det faglige netmedie *Alzforum*, at resultaterne er opmuntrende i den forstand, at de bekræfter, at behandlinger rettet mod amyloid direkte kan påvirke udviklingen af Alzheimers sygdom og mindske tempoet i svækkelsen af kognitive færdigheder. Andre eksperter er mere forbeholdne, idet de påpeger, at effekten på det kognitive funktionsniveau er forholdsvis beskedne, og at den kliniske betydning af resultaterne indtil videre er uklar.

I betragtning af, at donanemab rensede de fleste deltageres hjerner for amyloid, udgør forsinkelsen i tabet af kognitive færdigheder med ca. en tredjedel muligvis en øvre grænse for, hvad et antistof mod amyloid kan præstere. Eli Lilly har et større fase 3-forsøg med donanemab i støbeskeen. Studiet er publiceret i det respekterede fagtidsskrift *New England Journal of Medicine*.

Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2021 [online ahead of print]

[PubMed](#)

Donanemab Confirms: Clearing Plaques Slows Decline—By a Bit. Alzforum 19. marts 2021

[Alzforum](#)

Lowe SL, Willis BA, Hawdon A, Natanegara F, Chua L, Foster J, et al. Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (N Y). 2021;7(1):e12112

[PubMed](#)

Oprettet: 30. marts 2021