

Amyloidihypoteesia testataan kliinisissä lääketutkimuksissa

## Uusia Alzheimerin taudin lääkkeitä etsimässä

**A**lzheimerin taudin lääkkeet ovat olleet markkinoilla jo 15 vuotta. Suomessa on Käypä hoito -suosituksen mukaisesti vakiintuneessa käytössä neljä lääkettä: donepetsiili, galantamiini rivastigmiini ja memantiini. Nämä lääkkeet ovat oireenmukaisia, ja ne stabiloivat potilaiden oireita (Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus 2010). Parhaillaan kansainvälinen tutkijayhteisö ja lääketeollisuus etsivät kuumeisesti Alzheimerin taudin kulkuun vaikuttavia lääkkeitä. Tämä tie on osoittautunut kiviseksi hyvistä johtolangoista huolimatta. Viimeisten 20 vuoden aikana on tehty yli sata 6–12 kuukautta kestänyttä kliinistä lääketutkimusta ja yli 30 vähintään 18 kuukautta kestänyttä tutkimusta. Edelleen on meneillään kymmeniä kliinisiä lääketutkimuksia Alzheimer-potilailla (Mangialasche ym. 2010). Miksi uusia lääkkeitä löytyy niin hitaasti aktiivisesta perus- ja kliinisestä tutkimuksesta huolimatta?

Alzheimerin taudin syistä ja syntymekanismista on opittu paljon viimeisten 20 vuoden aikana. Neuropatologiset ja biomarkkeritutkimukset sekä aivojen rakenteellinen, toiminnallinen ja molekylaarinen kuvantaminen ovat selvittäneet käsityksiämme Alzheimerin taudille ominaisten aivomuutosten ajallisesta ja paikallisesta etenemisestä. Tällaisia tutkimuksia ovat beeta-amyloidi 42:n sekä tau- että fosfo-tau-proteiinin pitoisuuksien määrittäminen likvorista. Taudin monimuotoista geneettistä pohjaa ovat avanneet myös geneettiset löydöt, kuten harvinaiset mutaatiot preseniliini 1:n ja 2:n sekä amyloidiprekursoriproteiinin geenissä, tärkein riskigeeni apolipoproteiini E 4 -alleeli ja uudet, koko genomien laajuisten hakujen tunnistamat riskigeenit (Lambert ym.

2009). Tiedetään, että Alzheimerin taudissa beeta-amyloidia kertyy plakeiksi aivoihin samaan tapaan kuin ateroskleroosissa kolesterolia saostuu verisuonten seinämiin. Hermosolujen sisällä tau-proteiini hyperfosforyloituu ja muodostaa hermosäiekimppuja. Myös muut mekanismit kuten oksidatiivinen stressi, tulehdus, energia-aineenvaihdunnan muutokset ja ohjelmoitu solukuolema liittyvät tautiprosessiin.

Alzheimerin taudin lääkkehityksessä seurataan useita johtolankoja. Amyloidihypoteesiin perustuva keskeinen strategia on ollut vaikuttaa beeta-amyloidin muodostumiseen. Näin vaikuttavat beetasekretaasiin (BACE) estäjät, gammasekretaasiin estäjät ja modulaattorit sekä normaalia amyloidiprekursorin metaboliaa (APP-metaboliaa) suosivat alfa-sekretaasia stimuloivat aineet ja aineet, jotka vaikuttavat sakkautumiseen (tramiprosatti) ja hajottamiseen (aktiivinen ja passiivinen immunisaatio). Myös tau-proteiinin fosforylaation ja aggregaation estäjät, antioksidantit, tulehduskipulääkkeet (flurbiprofeeni), rosiglitasoni (tyypin 2 diabeteslääke ja myös BACE:n estäjä) ja atorvastatiini ovat olleet tutkimuksen kohteena (Feldman ym. 2010, Gold ym. 2010, Mangialasche ym. 2010). Vuoteen 2011 mennessä julkaistut kolmannen vaiheen tutkimukset ovat ikävä kyllä olleet tuloksiltaan negatiivisia huolimatta lupaavista vaikutuksista toisen vaiheen tutkimuksissa. Samoin kaikki kliiniset lääketutkimukset lievässä kognitiivisessa heikentymisessä (mild cognitive impairment, MCI), jota pidetään Alzheimerin taudin esivaiheena, ovat olleet negatiivisia.

Syitä kliinisten lääketutkimusten negatiivisiin tuloksiin on pohdittu sekä tieteellisissä **2345**

lehdissä että kongresseissa (Cummings 2010, Imbimbo ja Giardina 2011). Keskustelun kohteena ovat olleet tutkimushypoteesit, muun muassa amyloidihypoteesi on kyseenalaistettu. Syyksi epäonnistumisiin on esitetty tehotomia molekyylejä tai liian pieniä annoksia, liian myöhään aloitettua hoitoa, liian lyhyttä hoitoaikaa, huonosti valittua tutkimusjoukkoa, heterogeenista diagnostiikkaa, ongelmia tutkimusten suunnittelussa (esim. riittävän herkkien mittareiden puute) ja tutkimuskeskusten vaihtelevaa tasoa monikeskustutkimuksissa.

Uudet Alzheimerin taudin varhaisvaiheen kriteerit korostavat tapahtumamuistin heikkoutta ja myös poikkeavia biomarkkerilöydöksiä (Dubois ym. 2007). Sisemmän ohimolohkon kutistuma ja poikkeavat beeta-amyloidien 1–42 ja tau-proteiinin pitoisuudet likvorissa vahvistavat diagnoosia. Biomarkkereita käytetään yleisesti myös lääkevasteen osoittamiseen. Magneettikuvista mitataan vaikutuksia aivokudoksen tai hippokampuksen tilavuuteen. Positroniemissiotomografialla (PET) voidaan mitata aivojen aineenvaihduntaa ja myös amyloidin kertymistä. Tästä on esimerkkinä Rinteen ja työtoverien (2010) immunologinen tutkimus, jossa PETin avulla havaittiin, että beeta-amyloidiin sitoutuvan PiB-merkkiaineen kertyminen väheni bapineutsumabia saaneessa potilasryhmässä. Lääkkeiden vaikutusta amyloidin ja tau-proteiinin pitoisuuksiin likvorissa voidaan myös tutkia (Lannfelt ym. 2008). Tutkimustulosten tulkinta ei ole kuitenkaan yksiselitteistä, ja lisää kokemusta ja tutkimuksia tarvitaan.

Kun tutkitaan tautiprosessiin vaikuttavia hoitoja, on taudin vaikeusasteella keskeinen merkitys. Usein kliinisissä lääketutkimuksissa potilailla on lievä tai keskivaikea sairaus. Tulevaisuudessa painopiste siirtyy varhaisempiin taudin vaiheisiin. Jotta lopullisia päätelmiä lääkkeen tehosta voidaan tehdä, on hoito päästävä aloittamaan mahdollisimman varhain ennen merkittävää hermosolukatua ja aivojen rakenteellisia muutoksia. Kokemukset PiB-PET-tutkimuksista ja likvorin biomarkkereista osoittavat, että ensimmäiset muutokset kehittyvät 10–20 vuotta ennen kliinisiä oireita.

Toisaalta hyvin varhaisessa vaiheessa tehtäviin kliinisiin lääketutkimuksiin liittyy myös tärkeitä eettisiä kysymyksiä esimerkiksi tutkittavien lääkkeiden mahdollisten haittavaikutusten vuoksi.

Muistisairauksissa lääkkeiden vaikutusta testataan arviointiasteikoilla ja psykologisilla testeillä. Tarvitaan uusia herkkiä menetelmiä lääkevasteen osoittamiseen. Biomarkkerit ovat apuna myös vasteen arvioinnissa. Tilastollista voimaa mittaavat laskelmat ovat osoittaneet, että käyttämällä biomarkkereita on mahdollista pienentää tutkittavan joukon kokoa. Biomarkkeiden satunnainen vaihtelu tuloksissa on vähäisempää kuin vaihtelu arviointiasteikoiden ja psykologisten testien tuloksissa.

Mistä löytyy eväitä parempiin tuloksiin? Perustutkimus on ratkaisevassa asemassa tiellä kohti Alzheimerin taudin mekanismiin vaikuttavaa hoitoa. Tarvitaan lisää tietoa lääkemolekyylien vaikutusmekanismeista molekyyllitasolla. Tarpeen ovat myös pienemmät ”proof of concept” -tutkimukset, jotka käsittävät taudin varhaisvaiheessa olevien potilaiden tarkasti dokumentoitavan havainnoinnin, biomarkkereiden ja kuvantamisen käytön, riittävän pitkän eli vähintään 18 kuukautta kestävä tutkimusajan ja huolellisen testien valinnan. Tutkimukset on toteutettava ammattitaitoisissa keskuksissa. Tällä hetkellä on meneillään useita tutkimuksia, joissa käytetään uusia Alzheimerin taudin biomarkkereihin perustuvia kriteereitä. Myös yksilöllistetty lääketiede tekee tuloaan Alzheimer-tutkimukseen. Esimerkkinä tästä on ApoE-genotyypin vaikutus. ApoE-genotyyppi aikaistaa taudin ilmenemistä, lisää amyloidin kertymistä ja vaikuttaa kuvantamislöydöksiin. Se saattaa vaikuttaa myös haittavaikutusprofiiliin. Siksi ApoE-genotyyppi määrittääkin useissa kliinisissä lääketutkimuksissa.

Muistisairauksien kliiniset lääketutkimukset ovat suuria monikeskustutkimuksia, joihin saattaa osallistua kymmeniä keskuksia eri puolilta maailmaa. Hyvä laatu on edellytys luotettavalle tutkimukselle. Muistisairauksien kliininen lääketutkimus on vaativaa ja edellyttää ammattitaitoa lääkäreiltä, hoitajilta ja testejä tekeviltä psykologeilta. Kun tutkitaan taudinkulkuun vaikuttavia hoitoja, tutkimukset ovat

pitkiä, jopa vuosia kestäviä. Tutkimukset vaativat sitoutumista myös potilailta ja omaisilta. Suomessa tehdään laadukasta kliinistä lääketutkimusta ja siihen on tulevaisuudessakin hyvät mahdollisuudet. Tutkijoilta vaaditaan sinnikkyyttä uusien lääketutkimusten läpiviemisessä, jotta Alzheimerin taudin syntymekanismiin ja etenemiseen vaikuttava hoito aikaan löytyy. ■



**HILKKA SOININEN, professori, ylilääkäri**  
Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, neurologia  
ja KYS, Neurokeskus, neurologia

#### **SIDONNAISUDET**

Apuraha (EU, ESR, EAKR, KYS, EVO, kliiniset lääketutkimukset, useat lääkeyhtiöt, Suomen Akatemia), asiantuntijapalkkio (ACImmune), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Duodecim, muistisairaudet kirja)

#### **KIRJALLISUUTTA**

- Cummings J. What can be inferred from the interruption of the semagacestat trial for treatment of Alzheimer's disease? *Biol Psychiatry* 2010;68:876–8.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, ym. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734–46.
- Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, ym. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010;74:956–64.
- Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, ym. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement*

*Geriatr Cogn Disord* 2010;30:131–46.

- Imbimbo BP, Giardina GA.  $\gamma$ -Secretase inhibitors and modulators for the treatment of Alzheimer's disease: disappointments and hopes. *Curr Top Med Chem* 2011;11:1555–70.
- Lambert JC, Heath S, Even G, ym. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41:1094–9.
- Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, ym. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:779–86.
- Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's

disease: clinical trials and drug development *Lancet Neurol* 2010;9:702–16.

- Muistisairaudet. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2006 [päivitetty 13.8.2010]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
- Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, ym. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* 2010;9:363–72.