

Heikki Tanila ja Pentti Tienari

Alzheimerin taudin amyloidivasta-ainehoidot koetuksella

Elokuussa AAIC 2022 -kokouksessa jul-
kistettiin koko Alzheimerin taudin tutki-
jayhteisön yli viisi vuotta odottamat tul-
okset ainutlaatuisesta Alzheimer Prevention
Initiative (API) -hoitotutkimuksesta, jossa sel-
vitettiin vasta-ainehoidojen tehoa Alzheimerin
taudin ehkäisyssä. Kolumbian Antioquian maa-
kunnassa elää noin 5 000 henkilöä, jotka kanta-
vat preseniliini-1-geenin mutaatiota *E280A* ja
joiden tiedetään sairastuvan
Alzheimerin tautiin keskimää-
rin 50 vuoden iässä (1). Tästä
joukosta saatiin 169 henkilöä
mukaan 5–8 vuotta kestävään
tutkimukseen, jossa aktiivi- ja
lumeryhmä olivat yhtä suuret.
Mukana oli myös 83 mutaatio-
ta kantamatonta lisähenkilöä (lumeryhmässä),
jotta varsinaiset tutkimuskohteet eivät tietäisi
olevansa mutaation kantajia.

Alkutilanteessa vuosina 2013–2017 kaikki
osallistujat olivat oireettomia. Heidän kogni-
tiivinen suoriutumisensa oli koulutustason
mukaista ja ikänsä keskimäärin 37 vuotta. Hoi-
toryhmässä 61 %:lla ja lumeryhmässä 48 %:lla
oli poikkeava amyloidi-PET-kuvantamistulos.
Lisäksi mutaation kantajilla oli myös poikkeaa-
vuuksia aivo-selkäydinnesteen biomarkkereissa
verrattuna ei-kantajiin, mikä osoitti tautiproses-
sin käynnistymisen jo alkutilanteessa.

Amyloidivasta-ainehoidot ovat toimineet
hyvin hiirimalleissa, mutta lukuisat kliiniset
tutkimukset Alzheimerin tautia sairastavien
potilaiden hoidossa ovat osoittautuneet tulok-
settomiksi. Epäonnistumisen syyksi on esitetty
hoidon myöhäistä aloitusta, kun aivojen amy-
loidikertymä on jo pitkälle kehittynyt, kun
taas hiirten hoidot on aloitettu tautiprosessin
alussa. Nyt hoidon tehoa päästiin vihdoin tut-

kimaan ihmisten osalta taudin oireettomassa al-
kuvaiheessa. Muutenkin koeasetelma oli mah-
dollisimman lähellä prekliinistä koe-eläintutki-
musta (osallistujat samoista elinoloista, kaikki
etäisesti toisilleen sukua).

Yhdysvaltain terveysviraston (NIH) ja lää-
keteollisuuden rahoittama yli 100 miljoonaa
Yhdysvaltain dollaria maksanut tutkimus to-
teutettiin Medellinin kaupungissa Kolumbias-
sa äärimmäisen huolellisesti.

Se käsitti muun muassa amy-
loidi- ja tau-PET-kuvantamisia,
magneettikuvantamisia sekä
aivo-selkäydinnesteen ja plas-
man biomarkkeritutkimuksia.
Osallistujat olivat erittäin mo-
tivoituneita, sillä yli 90 % pysyi

mukana tutkimuksen loppuun, vaikka monille
käynti keskussairaalassa tiesi koko päivän mat-
kustamista.

Hoitovaihtoehdoksi valittiin vasta-aine
krenetsumabi, joka toisin kuin useimmat Alz-
heimerin taudin hoidossa käytetyt vasta-aineet
ei sitoudu amyloidiplakkeihin tai verisuonten
seinämiin kertyvään säikeiseen beeta-amyloi-
diin vaan sen oligomeeriseen, taudin kannalta
keskeisimmäksi ajateltuun muotoon. Aiem-
massa biomarkkeritutkimuksessa krenetsuma-
bi ei tuottanut lumehoittoa enempää pelättyjä
verisuonihaittavaikutuksia (edeema tai mik-
roverenvuoto) mutta ei toisaalta vähentänyt
PET-kuvantamisessa havaittua aivojen amyloi-
dikuormaa.

Tämän tutkimuksen rinnalla käynnistyi kak-
si isoa lievän Alzheimerin taudin krenetsuma-
bitutkimusta, jotka keskeytetiin vuonna 2019,
kun hoitoryhmän kognitiiviset testitulokset ei-
vät välianalyysissä eronneet lumeryhmästä. Ak-
tiivihoitoryhmässä ei todettu aivojen amyloidi-

kuorman pienenemistä eikä toisaalta verisuonihaittavaikutuksiakaan. Tulosten perusteella pääteltiin hoitoannoksen olleen liian pieni, ja API-tutkimuksessa suurennettiin krenetsumabiannosta jopa kahteen kertaan.

Mitä API-tutkimus sitten paljasti, kun osallistajat olivat saaneet hoitoa keskimäärin kuuden vuoden ajan? Kaikissa kognitiivisissa mittareissa, mukaan lukien lievä kognitiivinen heikentyminen (MCI) ja dementia-diagnoosin saamisikä, havaittiin suuntaus krenetsumabin eduksi, mutta myös valtava hajonta, joka tuhosi tilastollisen merkitsevyyden. Päätetäpahtumista kliinisesti merkittävä muistihäiriö kehittyi seuranta-aikana 169 osallistujasta vain 20–30 %:lle, mikä oli aivan liian vähän.

Hippokampuksen tilavuudessa tai aivojen amyloidikuormassa ei todettu minkäänlaista eroa hoitoryhmien välillä. Toisaalta verisuoniperäisiä muutoksiakaan ei hoitoryhmässä esiintynyt enempää kuin lumeryhmässä. Ainoa selvästi merkitsevä vaikutus oli aivo-selkäydinnesteen beeta-amyloidipitoisuuden suureneminen, joka kuitenkin todennäköisimmin johtui beeta-amyloidin hidastuneesta entsymaattisesta hajoamisesta aivo-selkäydinnesteessä vasta-ainekompleksien muodostumisen takia.

Tulos oli valtava pettymys niin tutkijaryhmälle, sponsoreille kuin koko Alzheimer-tutkijayhteisöllekin. Tarkoittiko se sitä, että beeta-amyloidivasta-ainehoitojen kehitystyö oli tullut tiensä päähän?

Valitettavasti tässäkin tutkimuksessa paljastui huolellisesta suunnittelusta ja toteutuksesta huolimatta yllätyksiä, jotka estävät tekemästä näin vahvoja päätelmiä. Lääkkeen annos, seuranta-aika ja otoskoko herättävät kysymyksiä.

Ensinnäkin krenetsumabi oli yllättävän hyvin siedetty verrattuna useimpiin aiemmin käytettyihin beeta-amyloidivasta-aineisiin kuten Yh-

dysvalloissa hiljattain myyntiluvan saaneeseen adukanumabiin, jonka annosten säätäminen on tasapainoilua tehon ja verisuonihaittavaikutusten välillä. Toisaalta oligomeerien neutralointi saattaa tarvita moninkertaisen pitoisuuden verrattuna amyloidiplakkeihin sitoutuviin ja mikroglioja aktivoiviin tavanomaisiin vasta-aineisiin. API-tutkimuksessa suurinta hoitoannosta ehdittiin käyttää keskimäärin kaksi vuotta ja kliinisiä päätetapahtumia oli liian vähän, mikä osoittaa vahvasti, että seuranta-aika oli liian lyhyt.

PSEN1 E280A -mutaation harvinaisuuden vuoksi tutkimukseen jouduttiin värväämään osallistujia laajalla ikähaarukalla, mikä oli omiaan lisäämään ryhmien sisäistä hajontaa. Vasta vuonna 2021 julkaistiin havainto, että *E280A*-mutaation kantajien kliinisten oireiden alkamisiässä on jopa 30 vuoden vaihteluväli, ne alkavat 40–70 vuoden iässä (2). Tutkimusjoukko ei ollutkaan niin yhdenmukainen kuin tutkimuksen voimalaskelmissa oletettiin, ja otoskoko jäi liian pieneksi.

Tästä ainutlaatuisesta tutkimuksesta saadaan varmasti vielä paljon arvokasta tietoa Alzheimerin taudin patologisten kehittymisestä ja amyloidivasta-aineiden vaikutusmekanismeista. Mukana olevilla taudin kantajillakin on vielä pisara toivoa jäljellä, sillä alkuperäisen sitoumuksen mukaisesti aktiiviryhmän hoito jatkuu vielä lähivuosina. Silti näyttää yhä epätodennäköisemmältä, että amyloidivasta-ainehoito ainakaan laajassa mitassa ratkaisisi Alzheimerin taudin hoidon lähitulevaisuudessa. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Acosta-Baena N, Sepulveda-Falla D, Lopera-Gómez CM, ym. Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol* 2011;10:213–20.
2. Sepulveda-Falla D, Chavez-Gutierrez L, Portelius E, ym. A multifactorial model of pathology for age of onset heterogeneity in familial Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2021;141:217–33.



HEIKKI TANILA, LT, translationaalisen neurotieteen professori
A. I. Virtanen -instituutti, Itä-Suomen yliopisto

SIDONNAISUUDET

Heikki Tanila: Ei sidonnaisuuksia



PENTTI TIENARI, LT, neuroimmunologian professori
Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Pentti Tienari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Biogen Finland, Teva, Novartis Finland, Pfizer, Sanofi-Genzyme, Roche, Orion)