

Olga Siga¹, Karolina Piotrowicz^{1,2}, Barbara Wizner²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

²Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Co nowego na temat otępienia — przegląd najnowszych danych z piśmiennictwa

*What's new about dementia — a review
of recent reports*

Dane z badań populacyjnych w Stanach Zjednoczonych i Europie wskazują na redukcję występowania otępienia

Opracowano na podstawie:

Larson E.B., Yaffe K., Langa K.M. *New insights
into the dementia epidemic. N. Engl. J. Med.*
2013; 369: 2275–2277.

Opisywana we wczesnych latach osiemdziesiątych XX wieku demencja jako „cicha epidemia” może się okazać wkrótce wyzwaniem dla zdrowia publicznego. Wystąpienie epidemii w dużej mierze uzasadnia rozpowszechnienie demencji u osób po 80. roku życia, zwłaszcza w populacjach krajów najbardziej rozwiniętych, gdzie notuje się największy przyrost tej grupy wiekowej. Tymczasem w 2005 roku Manton i wsp. opublikowali artykuł, w którym podsumowali dane z 17-letniej obserwacji prowadzonej w populacji amerykańskiej (1982–1999), wskazując na zmniejszenie rozpowszechnienia demencji u osób w wieku ≥ 65 lat: z 5,7% do 2,9%. Wyniki innego badania (Langa i wsp., 2008) przeprowadzonego na reprezentatywnej próbie Amerykanów w wieku ≥ 51 lat potwierdziły zmniejszenie częstości występowania zaburzeń funkcji

poznawczych w grupie osób ≥ 70 roku życia z 12,2% w roku 1993 do 8,7% w 2002 roku.

W Europie wyniki trzech dużych badań populacyjnych wskazały podobnie optymistyczne trendy. W prospektywnym badaniu holenderskim (*Rotterdam Study*), obejmującym populację ≥ 55 roku życia, odnotowano w okresie 10-letniej obserwacji (1990–2000) redukcję nowych przypadków otępienia: z 6,5/1000 osobolat w roku 1999 do 4,92/1000 osobolat w 2000 roku. W wynikach dwóch szwedzkich badań przekrojowych, którymi objęto populację osób ≥ 75 roku życia, nie wykazano istotnego wzrostu odsetka osób z otępieniem na przestrzeni analizowanej dekady: 17,5% (w latach 1987–1989) vs. 17,9% (w latach 2001–2004). Ponieważ w późniejszym okresie odnotowano niższe ryzyko względne zgonu dla badanej populacji, włączając w to osoby z otępieniem, autorzy badania argumentują, że w tym okresie prawdopodobnie również zmniejszyła się częstość występowania demencji. Przemawiać za tym miały korzystne zmiany w zakresie częstości występowania naczyniowych czynników ryzyka, bardziej prozdrowotnego stylu życia, także wśród osób starszych.

W opublikowanych niedawno wynikach analizy dwóch badań *Cognitive Function and Ageing Study*: CFAS I (1989–1994) i CFAS II (2008–2011), z których każde obejmowało ponad 7500 osób ≥ 65 . roku życia, pochodzących z trzech obszarów geograficznych Anglii, także wykazano zmniejszenie częstości występowania demencji z 8,3% w badaniu CFAS I do 6,5% w badaniu CFAS II.

Za czynniki potencjalnie odpowiedzialne za odwrócenie niekorzystnych prognoz dotyczących rozpo-

Adres do korespondencji:
Lek. Olga Siga
Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: 12 424 88 04
e-mail: olga.siga@gmail.com

wszechnienia demencji wskazuje się wzrost poziomu wykształcenia, lepszą kontrolę naczyniowych czynników ryzyka, redukcję częstości występowania udarów mózgu, bardziej prozdrowotny styl życia, lepszą opiekę zdrowotną, a także działania prewencyjne na poziomie populacyjnym. Autorzy opracowania podkreślają, że powyższe badania przypominają o tym, że demencja jest syndromem — zespołem objawów wynikającym z wielu przyczyn, co w tym ujęciu czyni ją podobną do wielu innych schorzeń przewlekłych obecnych w późniejszych latach życia. Biorąc pod uwagę obiecujące trendy na temat częstości występowania demencji, wydaje się, że dalsze badania naukowe powinny zmierzać do określenia możliwości redukcji czynników ryzyka rozwoju demencji, zarówno tych społecznych, jak i na poziomie indywidualnym, ponieważ aktualnie nie wiadomo, które z tych czynników ryzyka, dobrze kontrolowane, odpowiadają za redukcję częstości demencji.

Wyższy poziom glikemii u osób starszych bez rozpoznanej cukrzycy może zwiększać ryzyko wystąpienia otępienia

Opracowano na podstawie:

Crane P.K., Walker R., Hubbard R.A. i wsp.

Glucose levels and risk of dementia. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 540–548.

Wprowadzenie. Częstość występowania cukrzycy, podobnie jak otyłości, wzrasta. Dotychczasowe wyniki badań oceniających związek pomiędzy otyłością lub cukrzycą a rozwojem otępienia nie są spójne. Potencjalny wpływ otyłości na rozwój otępienia wydaje się powiązany z oddziaływaniem na metabolizm.

Cel badania. Zbadanie, czy poziom glukozy zwiększa ryzyko wystąpienia demencji.

Metody. Badanie przeprowadzono w grupie 2067 osób w wieku 65 lat i powyżej, uczestników badania *The Adult Changes in Thought* (ACT), bez zaburzeń pamięci w chwili włączenia do badania (1994–1996; 2000–2002), którzy mieli co najmniej jedną wizytę kontrolną, z co najmniej 5-letnią obserwacją i odpowiednią liczbą dostępnych pomiarów glukozy na czczo i hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w okresie co najmniej 2 lat. Oceny zaburzeń pamięci dokonywano co 2 lata, przy zastosowaniu testu *Cognitive Abilities Screening Instrument* (CASI). Zakres punktacji dla tego testu wynosił od 0 do 100 punktów — wyższa liczba punktów wskazuje na lepszą sprawność funkcji poznawczych. U pacjentów, którzy uzyskali ≤ 85 punktów, przeprowadzano pogłębioną

ocenę kliniczną i psychomotoryczną przy użyciu dodatkowych testów neuropsychologicznych.

Wyniki. Średnia wieku badanych wynosiła 76 lat, 232 osoby z rozpoznaną cukrzycą i 1835 bez cukrzycy. W trakcie obserwacji (mediana: 6,8 roku) otępienie rozpoznano u 524 osób (25,4%), u 74 (21,6%) spośród badanych z cukrzycą i 450 (26,1%) bez cukrzycy. U osób bez cukrzycy wyższy poziom glukozy w okresie 5 lat poprzedzających badanie był istotnie związany z wyższym ryzykiem wystąpienia demencji ($p = 0,01$) — przy poziomie glukozy wynoszącym 115 mg/dl (6,4 mmol/l) w odniesieniu do poziomu 100 mg/dl (5,5 mmol/l) ryzyko względne wzrosło o 18% [standaryzowany współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 1,18; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,04–1,33]. U pacjentów z cukrzycą wyższy poziom glukozy jeszcze bardziej podnosił ryzyko wystąpienia demencji — przy glikemii 190 mg/dl (10,5 mmol/l) w porównaniu z poziomem glikemii 160 mg/dl (8,9 mmol/l) ryzyko wzrosło do 40% (standaryzowany HR 1,40%; 95%CI 1,12–1,76).

Wnioski. Wyniki tego prospektywnego badania populacyjnego wykazują zależność pomiędzy wyższym poziomem glukozy a ryzykiem rozwoju demencji zarówno u osób z cukrzycą, jak i bez cukrzycy. Autorzy badania podkreślają również, że uzyskane wyniki wskazują na potencjalne konsekwencje coraz częściej występującej otyłości i cukrzycy, a także konieczność kontroli oraz interwencji mających na celu redukcję poziomu glikemii.

Wyniki badania klinicznego III fazy wskazują na brak skuteczności solanezumabu w łagodnym i umiarkowanym stadium choroby Alzheimera

Opracowano na podstawie:

Doody R.S., Thomas R.G., Farlow M. i wsp.;

Solanezumab Study Group. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. 2014; 370: 311–321.

Wprowadzenie. Solanezumab to humanizowane monoklonalne przeciwciało wykazujące zdolność preferencyjnego wiązania się z rozpuszczalną formą beta amyloidu, peptydu odkładanego w mózgu osób z chorobą Alzheimera. W badaniach klinicznych I i II fazy, które oceniały efektywność i bezpieczeństwo solanezumabu, wykazano zależny od dawki wzrost stężenia beta amyloidu w osoczu oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym, co, jak sugerowano, mogło

być wynikiem ośrodkowego działania przeciwciała i usuwania beta amyloidu z centralnego systemu nerwowego do krążenia obwodowego.

Cel badania. Ocena efektywności solanezumabu w chorobie Alzheimera w stopniu łagodnym i umiarkowanym.

Metody. Dwa randomizowane, podwójnie zaślepiene badania kliniczne III fazy (EXPEDITION 1 i EXPEDITION 2). Do badania rekrutowano pacjentów z chorobą Alzheimera w stopniu łagodnym lub umiarkowanym w wieku 55 lat i więcej. Diagnozę choroby Alzheimera stawiano na podstawie wyniku w skali *Mini-Mental State Examination* (MMSE; kryterium włączenia stanowił wynik z zakresu: 16–26 punktów) oraz kryteriów *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). Kryterium wykluczenia stanowiło rozpoznanie depresji ocenianej za pomocą Geriatrycznej Skali Depresji (GDS, *Geriatric Depression Scale*).

Chorych przydzielono losowo do 2 grup, w których otrzymywali odpowiednio: solanezumab (400 mg we wlewie dożylnym trwającym ok. 30 min) lub placebo. Substancję badaną podawano co 4 tygodnie przez 18 miesięcy. Równoczesowe stosowanie inhibitorów cholinesterazy, memantyny lub obu tych leków było dozwolone w protokole badania.

Pierwszorządowe punkty końcowe stanowiły zmiany w zakresie funkcji poznawczych i sprawności samoobsługowej w okresie prowadzenia badania (2-krotna ocena: wstępna oraz w 80. tygodniu leczenia). Zastosowano baterię testów neuropsychologicznych i oceny stanu funkcjonalnego: *Alzheimer's Disease Assessment Scale — cognitive subscale* — ADAS-cog11 i ADAS-cog14 (11- i 14-elementowe skale, w których zakres możliwych do uzyskania punktów wynosił odpowiednio: 0–70 oraz 0–90, a wyższy wynik odpowiadał bardziej nasilonym zaburzeniom funkcji poznawczych) oraz *Alzheimer's Disease Cooperative Study — Activities of Daily Living scale* (ADCS-ADL), w której zakres możliwych do uzyskania punktów wynosił 0–78, a niższy wynik odpowiadał gorszej sprawności samoobsługowej pacjenta z otępieniem).

Wyniki. Do badania w projekcie EXPEDITION 1 zakwalifikowano 1012 pacjentów, a w EXPEDITION 2 — 1040. W badaniu EXPEDITION 1 506 pacjentów otrzymywało lek i 506 przyjmowało placebo; w badaniu EXPEDITION 2 521 osób otrzymywało solanezumab, 519 placebo. Badani nie różnili się wyjściowo w zakresie wieku, płci i poziomu edukacji. Około 88% pacjentów z badania EXPEDITION 1 i 91% z badania

EXPEDITION 2 przyjmowało dozwolone w protokole badania leki prokognitywne.

W obserwacji 80-tygodniowej nie wykazano istotnej statystycznie poprawy w zakresie stanu funkcji poznawczych ani sprawności samoobsługowej u pacjentów w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby Alzheimera, przyjmujących solanezumab w porównaniu z placebo. Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupą otrzymującą lek badany a grupą placebo (w tym w uwidocznionych w neuroobrazowaniu: obrzęku mózgu lub krwawienia domózgowego).

Wnioski. Solanezumab nie wpłynął na poprawę stanu funkcji poznawczych lub sprawności samoobsługowej u pacjentów z chorobą Alzheimera w stadium łagodnym lub umiarkowanym.

Semagacestat, potencjalnie nowy lek w chorobie Alzheimera, nie wykazuje skuteczności terapeutycznej przy jednoczesnym niekorzystnym profilu bezpieczeństwa

Opracowano na podstawie:

Doody R.S., Raman R., Farlow M. i wsp.; Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee, Siemers E., Sethuraman G., Mohs R.; Semagacestat Study Group. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 341–350.

Wprowadzenie. Semagacestat to małocząsteczkowy inhibitor gamma-sekretazy, jednego z enzymów uczestniczących w szlaku powstawaniu beta-amyloidu z białka prekursorowego amyloidu (APP, *amyloid precursor protein*). Wyniki badań klinicznych I i II fazy dały nadzieję na efekty leczenia semagacestatem — podawanie go zdrowym ochotnikom oraz pacjentom z lekkim lub umiarkowanym zaawansowaniem choroby Alzheimera powodowało zmniejszenie osoczowego stężenia beta-amyloidu. W badaniach nad bezpieczeństwem leku wykazano częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w obrębie skóry i tkanki podskórnej ($p = 0,05$); semagacestat istotnie obniżał stężenie kwasu moczowego ($p < 0,001$), wydłużał czas protrombinowy ($p < 0,05$), czas częściowej trombolizacji ($p < 0,05$) oraz obniżał odsetek komórek CD19 ($p < 0,05$).

Cel badania. Ocena skuteczności semagacestatu jako leku potencjalnie modyfikującego przebieg choroby Alzheimera w łagodnym lub umiarkowanym stadium zaawansowania, w porównaniu z placebo.

Metody. Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy z użyciem placebo. Do badania rekrutowano pacjentów z chorobą Alzheimera w stopniu łagodnym lub umiarkowanym w wieku 55 lat i więcej bez współistniejącej depresji. Podejrzanie choroby Alzheimera wysuwano na podstawie wyniku w skali *Mini-Mental State Examination* (MMSE; kryterium włączenia stanowił wynik z zakresu: 16–26 punktów) oraz kryteriów *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA).

Chorych przydzielono losowo do 3 ramion badania, w których otrzymywali odpowiednio: semagacestat w dawce 100 mg, semagacestat w dawce 140 mg lub placebo. Obie dawki substancji badanej oraz placebo podawano w formie doustnej raz dziennie.

Do badania włączono pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami cholinesterazy, memantyną lub obiema grupami leków równocześnie.

Analiza głównych punktów końcowych obejmowała porównanie zmian w zakresie funkcji poznawczych i sprawności samoobsługowej w okresie prowadzenia badania (2-krotna ocena: wstępna oraz w 76. tygodniu leczenia) w trzech ramionach projektu. Do oceny pacjentów z chorobą Alzheimera użyto baterii testów neuropsychologicznych, w tym: ADAS-cog (zakres możliwych do uzyskania punktów wynosił 0–70, a wyższy wynik odpowiadał bardziej nasilonym zaburzeniom funkcji poznawczych) i ADCS-ADL (zakres możliwych do uzyskania punktów wynosił 0–78, a niższy wynik odpowiadał gorszej sprawności samoobsługowej pacjenta z otępieniem).

Wyniki. Do udziału w badaniu zrekrutowano łącznie 2009 osób, z czego 1537 zostało poddanych randomizacji i otrzymało lek: 507 semagacestat w dawce 100 mg/dobę, 529 semagacestat w dawce 140 mg/dobę oraz 501 placebo.

Badani nie różnili się wyjściowo w zakresie wieku, płci, uzyskanych w ocenie wstępnej punktów w skalach MMSE i ADAS-cog, stosowanego wcześniej leczenia prokognitywnego (w całej grupie 82% badanych przyjmowało inhibitory cholinesterazy, 33% memantynę, 29% obydwie grupy leków równocześnie). Badanie przerwano przedterminowo po uzyskaniu wyników zaplanowanej wcześniej okresowej oceny punktów końcowych i bezpieczeństwa leku. W momencie przerwania badania 153 pacjentów przyjmowało semagacestat w dawce 100 mg/dobę, 121 stosowało semagacestat w dawce 140 mg/dobę, 189 otrzymywało placebo.

W obserwacji 76-tygodniowej wykazano pogorszenie funkcji poznawczych i sprawności samoobsługowej u pacjentów w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby Alzheimera, przyjmujących semagacestat w porównaniu z placebo. W ocenie okresowej odnotowano pogorszenie wyników osiąganych w skali ADAS-cog odpowiednio: w grupie placebo i stosującej semagacestat w dawkach 100 mg i 140 mg o: 6,4, 7,5 i 7,8 punktu ($p = 0,15$ i $p = 0,07$ w porównaniu z placebo) oraz obniżenie wyników osiąganych w skali ADCS-ADL odpowiednio: w grupie placebo oraz stosującej semagacestat w dawkach 100 mg i 140 mg o: 9,0, 10,5 i 12,6 punktu ($p = 0,14$ i $p < 0,001$ w porównaniu z placebo).

W grupie przyjmującej substancję badaną istotnie częściej przerywano leczenie w związku z występowaniem działań niepożądanych i poważnych działań niepożądanych ($p < 0,001$ w porównaniu łącznym z placebo). W grupie leczonej semagacestatem częściej występowały spadek masy ciała, nowotwory (głównie rak podstawnokomórkowy i kolczystokomórkowy skóry — *non-melanoma skin cancer*), choroby skóry i tkanki podskórnej, infekcje. Zaobserwowano ponadto istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (obniżenie poziomu limfocytów i stężeń immunoglobulin, albuminy, białka oraz kwasu moczowego; wzrost poziomu monocytów, eozynofilów, stężenia cholesterolu; podwyższenie pH moczu).

Wnioski. Wyniki badania fazy III nad zastosowaniem semagacestatu w chorobie Alzheimera wykazują pogorszenie w zakresie ocenianych punktów końcowych oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa badanego leku.

Wyniki badań klinicznych III fazy wykazują brak efektywności bapineuzumabu u pacjentów z chorobą Alzheimera w stadium łagodnym i umiarkowanym

Opracowano na podstawie:

Salloway S., Sperling R., Fox N.C. i wsp.; Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. 2014; 370: 322–333.

Wprowadzenie. Bapineuzumab to humanizowane, monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko beta-amyloidowi zgromadzonemu w mózgowiu. W doświadczeniach na zwierzętach (badania przedkliniczne przeprowadzone na transgenicznym myszach,

które wytwarzały nadmierną ilość beta-amyloidu) wykazano wiązanie przeciwciała z beta-amyloidem, co powodowało zmniejszenie ilości beta-amyloidu w mózgowiu i poprawiało pamięć u tych zwierząt. W badaniach klinicznych II fazy stosowanie bapineuzumabu u chorych z łagodnym lub umiarkowanym zaawansowaniem choroby Alzheimerera w porównaniu z placebo powodowało większą redukcję amyloidu w mózgu [co wykazano w obrazowaniu metodą pozytonowej tomografii komputerowej z użyciem *Pittsburgh compound B* (PIB-PET)] oraz zmniejszenie ilości fosforylowanego białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Cel badania. Ocena efektywności bapineuzumabu w chorobie Alzheimerera w stopniu łagodnym i umiarkowanym, w porównaniu z placebo.

Metody. Z uwagi na różnice w skuteczności działania substancji badanej oraz w częstotliwości występowania nieprawidłowości uwidocznionych w neuroobrazowaniu (towarzyszące amyloidowi obrzęki i mikrowylewy w mózgowiu) obserwowane pomiędzy nosicielami i osobami niebędącymi nosicielami allelu eta4 genu apolipoproteiny E, zaprojektowano i przeprowadzono 2 niezależne, randomizowane, podwójnie zaślepione badania III fazy z użyciem placebo.

Do badania rekrutowano pacjentów w wieku 55–80 lat z rozpoznaniem prawdopodobnej choroby Alzheimerera postawionym na podstawie kryteriów NINCDS-ADRDA, u których w neuroobrazowaniu wykonanym za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), uwidoczniono zmiany strukturalne odpowiadające chorobie Alzheimerera. Kryterium włączenia stanowiły ponadto: wynik przesiewowej oceny kwestionariuszowej z zastosowaniem MMSE wynoszący: 16–26 punktów oraz wynik ischemicznego wskaźnika Hachinski w modyfikacji Rosena ≤ 4 punkty (zakres możliwych do uzyskania punktów: 0–12, gdzie wynik większy oznacza wyższy stopień niedokrwienia mózgowia). Kryteria wyłączenia stanowiły: choroby neurologiczne inne niż choroba Alzheimerera, nieprawidłowości w neuroobrazowaniu wykonanym za pomocą MRI inne niż typowe w chorobie Alzheimerera, ciężkie zaburzenia psychiczne, wywiad chorobowy w kierunku udaru mózgu lub drgawek, przyjmowanie leków prokognitywnych innych niż inhibitory cholinesterazy lub memantyna w stałych dawkach.

Chorych będących nosicielami allelu eta4 genu apolipoproteiny E przydzielono losowo do 2 grup (w proporcji 3:2), w których otrzymywali odpowiednio: 0,5 mg bapineuzumabu w przeliczeniu na kg mc. lub placebo. Pacjentów niebędących

nosicielami allelu eta4 genu apolipoproteiny E przydzielono losowo do 3 grup (w proporcji 3:3:4), w których otrzymywali odpowiednio: 0,5 mg bapineuzumabu/kg mc., 1,0 mg bapineuzumabu/kg mc. lub placebo. W grupie pacjentów z chorobą Alzheimerera niebędących nosicielami allelu eta4 genu apolipoproteiny E rozpoczęto, zgodnie z protokołem badania, obserwację w 4 ramionach — dodatkowe ramię obejmowało grupę chorych otrzymujących bapineuzumab w dawce 2,0 mg/kg mc.; z uwagi na wysoki odsetek działań niepożądanych (wybroczyny krwi i obrzęki mózgu) podawanie leku w tej dawce przerwano po wstępnym raporcie na temat bezpieczeństwa stosowania leku. Bapineuzumab lub placebo podawano dożylnie co 13 tygodni przez 78 tygodni badania.

Analiza głównych punktów końcowych obejmowała porównanie zmian w zakresie funkcji poznawczych i sprawności samoobsługowej w okresie prowadzenia badania (oceny: wstępna, w 13., 26., 39., 52., 65. i 78. tygodniu leczenia). Do oceny pacjentów z chorobą Alzheimerera użyto baterii testów neuropsychologicznych, w tym: ADAS-cog11 (11-elementowa skala; zakres możliwych do uzyskania punktów wynosił 0–70, wyższy wynik odpowiadał bardziej nasilonym zaburzeniom funkcji poznawczych) oraz *Disability Assessment for Dementia* (DAD; zakres możliwych do uzyskania punktów wynosił 0–100, a niższy wynik odpowiadał gorszej sprawności samoobsługowej pacjenta z otępieniem).

U pacjentów, u których zaplanowano poszerzenie zakresu neurodiagnostyki, w momencie rozpoczęcia badania oraz w 45. i 71. tygodniu leczenia, wykonano PIB-PET; u chorych, u których zaplanowano ocenę fosforylowanego białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym, w momencie rozpoczęcia i 71. tygodniu badania, wykonano punkcję łądźwiową z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego (drugorzędowe punkty końcowe).

Wyniki. Do udziału w 2 niezależnych badaniach włączono odpowiednio: 1121 chorych będących nosicielami i 1331 pacjentów niebędących nosicielami allelu eta4 genu apolipoproteiny E. W analizach oceniających skuteczność substancji badanej uwzględniono ostatecznie wyniki zgromadzone dla 1090 nosicieli i 1114 osób niebędących nosicielami allelu eta4 genu apolipoproteiny E.

Spośród 1121 osób będących nosicielami bapineuzumabu w dawce 0,5 mg/kg mc. podawano 673 osobom, placebo — 448. W grupie osób niebędących nosicielami bapineuzumabu w dawce 0,5 mg/kg mc. otrzymało przynajmniej raz 337 pacjentów, w dawce 1,0 g/kg mc.

— 329, w dawce 2,0 mg/kg mc. —141 osób, placebo przyjmowały 524 osoby.

Badani nie różnili się wyjściowo w zakresie wieku, płci, rasy, uzyskanych w ocenie wstępnej wyników w skalach MMSE, DAD i ADAS-cog, a także stosowanego wcześniej leczenia prokognitywnego.

W obserwacji 78-tygodniowej nie wykazano istotnej poprawy w zakresie funkcji poznawczych lub sprawności samoobsługowej u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaawansowaniem choroby Alzheimera, przyjmujących bapineuzumab w porównaniu z placebo.

Wyniki badań obrazowych (PIB-PET) oraz badań płynu mózgowo-rdzeniowego (ocena fosforylowanego białka tau) potwierdziły, lecz wyłącznie w grupie chorych będących nosicielami allelu eta4 genu apolipoproteiny E, wcześniejsze wyniki badań II fazy.

Najistotniejszym wykazaniem działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem bapineuzumabu były nieprawidłowości w badaniach obrazowych mózgowia, to jest uwidocznione w badaniu MRI wybroczyny krwi i obrzęki mózgu. Działania niepożądane rozpoznane w badaniu MRI mózgowia odnotowano u 15,3% nosicieli allelu eta4 genu dla apolipoproteiny (11,4% wśród badanych będących heterozygotami, 27,3% w grupie homozygot); w grupie pacjentów niebędących nosicielami allelu częstość występowania nieprawidłowości radiologicznych zależała od stosowanej dawki substancji badanej (4,2% w grupie przyjmującej bapineuzumab w dawce 0,5 mg/kg mc., 9,4% w dawce 1,0 mg/kg mc. oraz 14,2% dla dawki 2,0 mg/kg mc.).

Wnioski. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie ocenianych klinicznych punktów końcowych u pacjentów, którym podawano bapineuzumab (zarówno nosiciele, jak i nie-nosiciele allelu eta4 genu dla apolipoproteiny E) w porównaniu z placebo.

Mutacja genu kodującego receptor wyzwalający komórki mieloidalne 2 (TREM) jako czynnik ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera

Opracowano na podstawie:

Jonsson T., Stefansson H., Steinberg S. i wsp. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. 2013; 368: 107–116.

Do mutacji, których obecność wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera, należą rzadko występujące mutacje genu kodującego

białko prekursorowe amyloidu (APP, *amyloid precursor protein*), genu preseniliny 1 (PSEN-1) i preseniliny 2 (PSEN-2), odpowiadające za wystąpienie choroby o wczesnym początku, a także mutacja genu apolipoproteiny E (APOE), którego wariant e4 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem późnego występowania choroby Alzheimera. Poszukując mutacji odpowiedzialnych za rozwój choroby Alzheimera, wykonano sekwencjonowanie całego genomu u 2261 Islandczyków, a następnie zidentyfikowano warianty sekwencji [polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (*SNP, single nucleotide polymorphism*) oraz polimorfizmy insercyjno-delecyjne (*IDP, insertion-deletion polymorphism*)], mogące mieć wpływ na aktywność białek. Wykazano, że rzadka mutacja zmiany sensu genu *TREM2*, kodującego receptor wyzwalający komórki mieloidalne 2 (*TREM2, triggering receptor expressed on myeloid cells 2*), powodująca substytucję R47H (zamianę histydyny na argininę w pozycji 47. genu *TREM2* na chromosomie 6–6p21.2), wiąże się ze znamiennie wyższym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera. Stwierdzono także, że nosiciele wykrytej mutacji, będący w wieku 80–100 lat, bez rozpoznanej wcześniej choroby Alzheimera, cechują się gorszymi funkcjami poznawczymi w badaniu neuropsychologicznym. Patomechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany. *TREM2* uważa się za modulatora odpowiedzi zapalnej. Sugeruje się, że mutacja genu *TREM2* hamuje działanie przeciwzapalne i tym samym może prowadzić do uszkodzenia mózgu i predysponować do wystąpienia choroby Alzheimera.

Koszty opieki nad osobami z otępieniem

Opracowano na podstawie:

Hurd M.D., Martorell P., Delavande A., Mullen K.J., Langa K.M. Monetary costs of dementia in the United States. N. Engl. J. Med. 2013; 368: 1326–1334.

Dokładne obliczenie wydatków finansowych przeznaczonych na opiekę nad osobami z otępieniem stanowi wyzwanie. Z uwagi na skalę problemu i powiększającą się w społeczeństwie grupę osób starszych koszty te będą rosły.

W podgrupie respondentów reprezentatywnego w skali kraju badania obserwacyjnego *The Health and Retirement Study* (HRS) prowadzonego w Stanach Zjednoczonych wykonano w warunkach domowych poszerzoną ocenę stanu funkcji poznawczych (przebadano 856 osób, których wyniki ekstrapolowano następnie na całą populację badania HRS). Wykazano

szacunkową częstość występowania otępienia w populacji osób po 70. roku życia w Stanach Zjednoczonych w 2010 roku na poziomie 14,7%.

Koszty związane z opieką nad osobami z otępieniem określono na podstawie samodzielnie zgłaszanych wydatków oraz wydatków związanych z domową opieką pielęgniarską. Wyodrębniono koszty objęte ubezpieczeniem zdrowotnym. Koszty związane z godzinami nieodpłatnej pielęgnacji prowadzonej przez opiekunów wyceniono jako koszt równoważny z opieką profesjonalną lub jako liczba utraconych zarobków opiekunów. Roczny koszt prowadzenia opieki nad chorym z otępieniem wyniósł 56 290 do-

larów (gdy koszt opieki liczone jako koszty równoważne z prowadzeniem opieki profesjonalnej) lub 41 689 dolarów (gdy koszt opieki liczone jako liczbę utraconych zarobków). Na podstawie poniesionych nakładów jednostkowych oszacowano, iż wydatki związane z opieką nad chorymi z otępieniem w Stanach Zjednoczonych w 2010 roku wynosiły pomiędzy 157 a 215 miliardów dolarów, co stanowi znaczne, porównywalne z wynikającym z występowania schorzeń sercowo-naczyniowych i nowotworów, obciążenie finansowe dla społeczeństwa. Ubezpieczenie zdrowotne pokryło wydatki szacowane na 11 miliardów dolarów.