

Uloga biomarkera u dijagnostici Alzheimerove bolesti i novi pristupi liječenju demencija

Goran Šimić

Alzheimerova bolest (*Alzheimer's disease*, AD) najčešći je primarni uzrok sindroma demencije, a biološki biljezi (biomarkeri) ključni su za njezino rano otkrivanje te razvoj novih pristupa liječenju. Biomarkeri su mjerljivi pokazatelji biokemijskih procesa te mogu pružati važne informacije o prisutnosti i napredovanju AD-a, čak i 10-15 godina prije pojavljivanja kliničkih simptoma. Od 2016. godine rabi se A/T/N klasifikacija biljega AD-a koja, od kliničke, pomiče dijagnostiku i istraživanja AD-a prema biološkoj definiciji stanja oboljele osobe i personaliziranom pristupu liječenju. Pritom je glavna premisa da jedino istodobna prisutnost promjena amiloida (A) i tau proteina (T) definira AD kao jedinstvenu neurodegenerativnu bolest (N označava propadanje neurona). Promjene amiloida procjenjuju se na temelju izmjerene koncentracije amiloida u likvoru (nakon informiranog pristanka sterilnim priborom se izuzima mala količina lumbalnom punkcijom, a u AD-u je ta koncentracija smanjena u odnosu na normalnu za oko 50%) ili povećana prisutnost amiloidnih plakova u mozgu vizualizirana pozitronskom emisijskom tomografijom amiloida s pomoću radiofarmaceutika (florbetaben ¹⁸F) koji se daje intravenski (budući da i kognitivno zdrave osobe mogu imati u mozgu prisutne značajne količine topljivog amiloida koji ima zaštitne i korisne fiziološke uloge i kad je signal nakupljenog radiofarmaceutika u mozgu jak i rasprostranjen, takav nalaz sam po sebi još uvijek nije dovoljan za donošenje dijagnoze AD-a).

Od 2022. godine u ovu se klasifikaciju dodaje i slovo X koje se dijeli na promjene u središnjem živčanom sustavu (Xc) i promjene izvan njega (Xp). Xc obuhvaća disfunkciju sinapsi, patološke promjene glija stanica, neuroinflamaciju i poremećaje urođene imunosti uslijed disfunkcije mikroglije, dok Xp uključuje promjene sistemskog metabolizma i mehanizama stečene imunosti, sistemsku upalu i disfunkciju mitohondrija. Pored simptomatskog liječenja (inhibitori acetilkolinesteraze rivastigmin, donepezil i galantamin, te antagonist glutamatnih receptora memantin) u najnovije vrijeme svjedočimo pokušajima uzročnog liječenja AD-a eliminacijom amiloida s pomoću monoklonskih protutijela. Tako je u lipnju 2021. godine na temelju *EMERGE* i *ENGAGE* randomiziranih kliničkih studija američka agencija za hranu i lijekove (*USA Food and Drug Administration*, FDA) inicijalno uvjetno odobrila prvo takvo protutijelo za liječenje AD-a (aducanumab), ali ga je u prosincu iste godine Europska agencija za lijekove (*European Medicinal Agency*, EMA) odbila registrirati. Glavni razlog odbijanja bio je visok postotak ozbiljnih nuspojava u osoba koje su dobile lijek u odnosu na one koje su dobile placebo, osobito edema mozga (*amyloid-related imaging abnormalities* – edema, ARIA-E, te mikrokrvarenja, ARIA-hemorrhages, ARIA-H). Početkom 2023. godine je FDA po ubrzanom postupku na temelju studije *CLARITY* odobrila drugo monoklonsko protutijelo na amiloid – lecanemab, a u srpnju iste godine je ono dobilo i puno odobrenje. Usprkos početnog negativnog mišljenja u srpnju 2024. godine, nakon ponovne evaluacije lacanemaba, EMA je odobrila njegovu registraciju za EU u studenom 2024. godine, ali tako da će biti dostupan samo kroz program kontroliranog pristupa. Tako će se osigurati da se ovaj lijek rabi samo u preporučenoj populaciji bolesnika koji će trebati obaviti pregled magnetskom rezonancijom (*magnetic resonance imaging*, MRI) da bi se pratilo pojavljivanje ARIA-E i ARIA-H prije početka liječenja te prije 5., 7. i 14. doze lijeka (lijek se daje putem intravenske infuzije svaka 2 tjedna). Također se preporučuje jednom godišnje napraviti PET amiloida i, prema nalazu, prilagoditi daljnje liječenje.