

ALZHEIMERRAZ AHAZTEKO ITXAROPENA

XABIER ASTIZ ZURUTUZA
Farmazialaria



Alzheimerra endekapen-dementia motarik ohikoena da. Hirugarren adineko pertsonak jasaten dute, eta adimen-funtzioei erasotzen die eguneroko jarduerak zailduz. Kaltea iraunkorra eta progresiboa da, eta, denboraren poderioz, pazientearen autonomia mugatzen du. Azkenean, bizitzeko behar diren organoei eragiten dien kalteen ondorioz, gaixoa heriotzara darama.

Zoritxarrez, gaur egunean ez dago alzheimerra sendatzeko modurik. Erabiltzen diren tratamendu farmakologiko eta ez-farmakologikoen gaixotasunaren eboluzioa makaltzeko eta pazientearen eta haren ingurukoen bizi-kalitatea hobetzeko bakarrik balio dute.

Orain, ordea, aducanumab izeneko farmako esperimentalak atea ireki dizkio alzheimerra behin betiko senda dezakeen tratamendua aurkitzeko itxaropenari.

ALZHEIMERRAREN JATORRIAZ

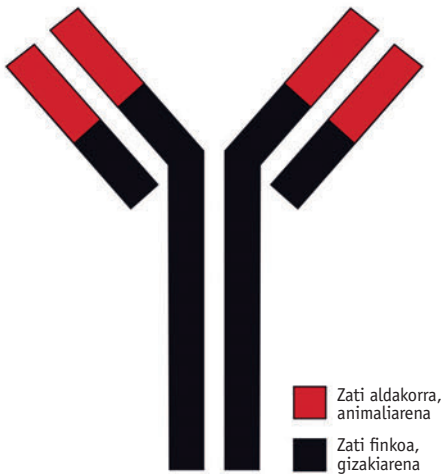
Alzheimerren jatorria zein den oraindik garbi ez dagoen arren, β -amiloidearen (β A) hipotesia jotzen da arrazoi nagusitzat. Horren arabera, buruan β A proteina metatzeak zelula-kanpoko eta barneko plaka batzuk sortzen ditu, garunarentzat toxikoak direnak. Hori gertatzen da, segur aski, gorputzak proteina hori neurritz kanpo sortzen duelako edo kanporatu ezin duelako.

Alzheimerra jasateko arrisku-faktore garrantzitsu bat genetikoak da. Dirudienez, 19. kromosoman dagoen E apolipoproteinaren genean legoke gaixotasunaren jatorrietako bat; izan ere, haren laugarren aleloa (ApoE4) β A ekoiztearekin erlazionatzen da. Baina badira beste arrisku-faktore batzuk ere, garunean halako plakak agertzearekin lotuta: adina, eramandako bizimodua, antiinflamatorio gehiegi hartzea eta aluminioa, esaterako.

ADUCANUMAB

Biogen izeneko elkarte amerikarrak garatu zuen aducanumab farmakoa. IgG1 motako giza antigorputz monoklonal selektibo bat da, β A-ren aurkakoa (1. irudia). Farmakoaren zati aldakorra arratoitik lortutakoa da, eta zati finkoa, berriz, alzheimer-kasu bereziki luze bat jasan zuen paziente batetik ateratakoa. Lehenengoak antigenoari (kasu honetan, β A-ri) erasoko dio, eta giza jatorriko zatiak, berriz, pazientearen immunitate-sistemaren partetik errefusik ez jasateko balioko du.

Zientzialarien iritziz, nahiz eta sintomak agertzen diren unean diagnostikatzen den alzheimerra, aurretik urte asko daramatzate β A-ren plakek pazientearen garunean metatzen. Horregatik uste dute huts egin dutela alzheimer oso garatua duten pazienteekin orain arte egindako proba guztiek. Orain, ordea, gaixotasunaren gradu baxua eta ertaina



1. irudia. Giza antigorputz monoklonal bat. Halakoa da aducanumab farmakoa.

duten pazienteekin ari dira egiten saiakuntza kliniko berriak, aducanumabekin egiten ari direnak, adibidez. Oraindik garapen-bidean dago farmakoa, baina sortzaileek frogatu dute paziente horien garunetik β A plakak deuseztatzen dituela. Ikerkuntzek arrakasta badute, etorkizunean, plakak oso goiz detektatu, eta medikuak aducanumab beste edozein medikamentu bezala errezetatu ahal izatea da saiakuntzen helburua.

LEHEN EMAITZAK

Duela bi urte, Biogenek PRIME izeneko 1b faseko saiakuntza klinikoa jarri zuen martxan. Urtebetean, hilean behin ematen zitzaizkien aducanumaben injekzioak parte-hartzaileei, eta haien eraginkortasuna, segurtasuna eta farmakozinetika nolakoa zen jakin nahi izan zuten.

Horretarako, 165 paziente hartu zuten parte; batzuei plazeboa eman zieten, eta beste batzuei, farmakoaren dosi ezberdinak (1, 3, 6 edo 10 mg/kg). Positroi Igorpeneko Tomografia (PET) bidez neurtu zuten aducanumaben eragina.

Urtebete pasatu ondoren, pazienteen PET irudiak tratamendua hartu aurreko erreferentziarekin konparatu zituzten. Konparazio horretan, zientzialariak ohartu ziren β A-ren mailen jaitsiera argi eta garbi ikusten zela, farmakoaren dosiaren arabera (2. irudia). Irudiek erakusten zuten, gainera, jaitsiera hori garunaren zati guztietan gertatu zen.

Halaber, eskaner horrekin lortutako beste emaitza batek ere beste berri pozgarri bat eman zuen: erabilitako dosia eta garuneko batez besteko β A-ren kantitatearen arteko

eskala, hain zuzen ere (3. irudia). Haren bidez, 26. eta 54. asteetako β A-mailak erreferentziarekin konparatu ahal izan ziren, eta ondorioztatu zuten farmakoaren eragina denboraren eta dosiaren mendekoa dela. Aurkikuntza hori historikotzat jo daiteke, lehen aldiz alzheimerraren gaixotasuna senda daitekeela pentsarazten baitu. Eta hori guztia gutxi balitz, 54. astean 10 m/kg-ko dosia hartu zuten pazienteen β A-maila 1.16koa izan zen, emaitza positiboak eta negatiboak diskriminatzen dituen 1.10eko balioaren mugatik oso gertukoa.

“Mini Mental State Examination (MMSE)” eta “Clinical Dementia Rating (CDR)” izeneko metodoak ere erabili zituzten; narriadura kognitiboak detektatu, erregistratu eta patologia horien eboluzioak aztertzeko erabiltzen diren puntuazio bidezko bi metodo dira. Metodo horietan, pazienteak galde-sorta bat bete behar du, eta ateratako puntuazioaren arabera, pazientearen demenzia-mailaz jabetzen da medikua. Galdera guztiei erantzuteko 5-10 minutu nahikoak izaten direnez, sarri erabiltzen dira biak demenzia-mailen azterketak egiteko. 1b fase honetan MMSE eta CDR erabili zituztenean, ikusi ahal izan zuten β A-mailen jaisteak onurak ekartzen dituela.

Aducanumab segurtasunaren ikuspuntutik aztertuta, nahiko farmako segurutzat jo

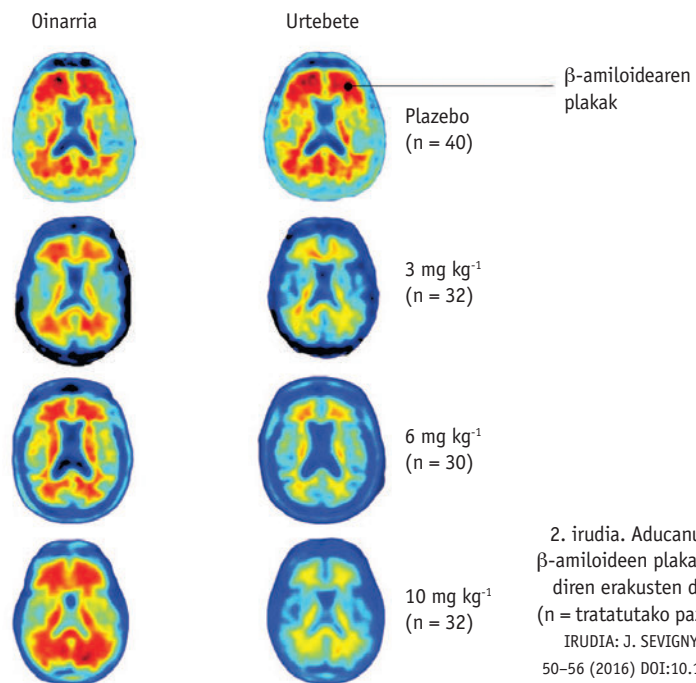
daiteke. Buruko mina, gernu-infekzioa, amas traktuaren infekzioa eta ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities) deritzonak izan ziren kontrako efekturik sarrienak. Azken horiek erresonantzia magnetiko bidezko irudietan aurkitutako anomaliak dira, eta edemak, mikrohemorragiak eta siderosiak izan ziren anomalia horiek agertu izanaren arrazoiak. Ondorio kaltegarri horiek guztiak jasan zituzten pazienteak larrialdietan tratatu zituzten arren, inor ez da ospitaleratu izan. Hildakorik ere ez zen egon.

Amaitzeko, aducanumaben farmakozinetika (gehieneko kontzentrazioa eta kurba normalaren azpiko azalera), dosiaren arabera lineala izan zen tratatutako pertsona guztietan. Plasman erdibizitza biologikoa, berriz, hogeita bat egunekoa. Bestalde, aducanumaben aurkako antigorputzak paziente guztien % 3ak baino ez zituen garatu. Eta antigorputzen eragina iragankorra eta antigorputz-titulu minimoen bitartez izan zenez, ondorioztatu zuten ez dutela eraginik aducanumaben farmakozinetikan eta segurtasunean.

Emaitza horiei jarraipena emateko, saiakuntza klinikoaren hirugarren faseak jarri zituzten martxan.

SAIO KLINIKOEN AZKEN FASEAK

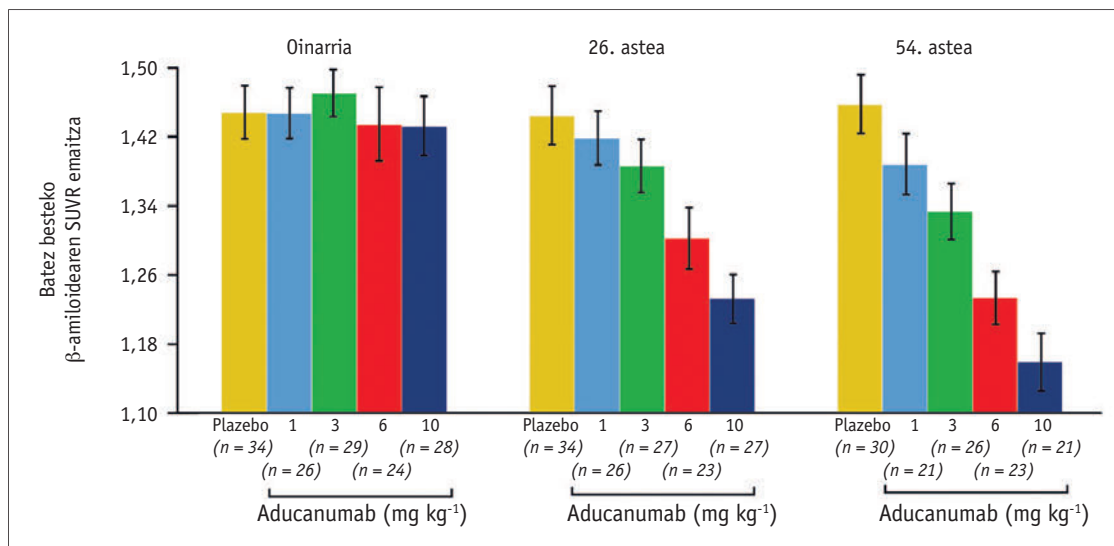
Saiakuntza klinikoaren hirugarren eta azken faseek EMERGE eta ENGAGE izena dute.



2. irudia. Aducanumaben eraginez β -amiloideen plakak nola murrizten diren erakusten duten PET irudiak (n = tratatutako paziente-kopurua). IRUDIA: J. SEVIGNY ET AL. NATURE 537, 50-56 (2016) DOI:10.1038/NATURE19323.



3. irudia. Aducanumaben eragina β -amiloidearen mailan, dosiaren arabera (n = paziente-kopurua). IRUDIA: J. SEVIGNY ET AL. NATURE 537, 50–56 (2016) DOI:10.1038/NATURE19323.



2015ean hasi ziren, eta zazpi urte iraungo dute. Haien helburua da 1b faseko aurkikuntzak egiaztatzea, eta alzheimer-gradu baxua eta ertaina duten pertsonetan aducanumaben eraginkortasunaren eta segurtasunaren azterketarekin jarraitzea.

Horretarako, mundu osoko 400 ospitaletako 3.000 pazienteekin egingo dituzte saioak. Baina ez du edozein paziente baliu ikerketan parte hartu ahal izateko. Pazienteak irizpide batzuk bete beharko ditu, probetan parte hartu ahal izateko: PET eskanerrean β A-ren emaitza positiboa izatea, ApoE4 genotipoa identifikatzeko baimena ematea, 24 eta 30 arteko puntuazioa izatea MMSE metodoan eta 0,5eko emaitza izatea CDR metodoan, besteak beste. Bestalde, angina ezegonkor edo miokardio-infartuaren historia klinikoa, anemia edo gibel edo giltzurruneko gaixotasun kronikoren bat duten pazienteek, berri, ezingo dute probetan parte hartu.

Fase honetan, aurrekoan bezala, antigorputzaren dosi ezberdinak injektatuko zaizkie gaixoei, hilean behin, eta 2022. urtean, PET, CDR eta MMSEren emaitzak plazeboarekin konparatuko dira.

JARRAIPENA FARMAZIATIK

Beste edozein farmakorekin bezala, aducanumabekin ere egin diezaikegu pazienteari jarraipen farmakoterapeutikoa farmaziatik.

Farmazia-bulegoan eskaintzen den zerbitzu bat da hori, eta pazientearen bizi-kalitatea hobetzea du helburu. Horretarako, gaixoaren tratamenduen eraginkortasuna eta segurtasuna areagotu nahi da, sendagaien

erabilerarekin erlazioa izan dezaketen arriskuak gutxituz. Metodologia edo sistematika zehatz bat erabiliz egiten da jarraipen farmakoterapeutikoa, eta, horretarako, nahitaezkoa da paziente artatzen duen osantalde multidiziplinarrean farmazialaria sartzea.

Zerbitzua aurrera eraman ahal izateko, aldizkako elkarrizketak izan behar dira farmazian pazientearekin edo haren zaintzai-learekin. Eta elkarrizketa horietan, aducanumabek pazienteari sor diezazkiokeen osasun-arazo txikiez ohartu gaitzke. Kontuan eduki behar da alzheimerra duten pazienteak pertsona adinduak eta tratamendu farmakologiko anitzeko pazienteak izaten direla, eta, horren ondorioz, asko handitzen dela osasun-arazo berriak sortzeko arriskua. Hori dela eta, aducanumaben ondorio kaltegarriak sor daitezke botikaren beraren zuzeneko eraginarengatik edo beste botikekin izandako elkarrekintzagatik. Farmazian hautemandako osasun-arazo hauek erregistratuta utzi eta gero, saiakuntza klinikoan parte hartzen ari den medikuari jakinaraziko genizkioke. Etxe-medikuarekin ere harremanetan jarriko ginatke, beharrezkotzat joz gero. Zikloarekin amaitzeko, pazienteak medikuaren kontsultatik irteteen, beste elkarrizketa baterako data bat zehaztuko genuke.

Hala, saiakuntzaren hirugarren fase honetan parte hartu eta lagundu dezakegu farmazialariok, aducanumab alzheimerraren aurkako behin betiko sendagaia izan dadin etorkizunean.

Azkenik, aipatu beharra dago farmazian egindako bilera horiek lagungarri izango direla etorkizunean pazienteari jarraipen farmakozinetikoa egiten jarraitzeko. Erregistratuta edukiko dugun informazio guztiaz gainera, pazientearekin eta hainbat esparrutako medikuekin izango ditugun harremanak ere estuagoak izango dira, betiere pazientearen mesedetan. ●

BIBLIOGRAFIA

SEVIGNY, J. ET AL.: "The antibody aducanumab reduces ab plaques in Alzheimer's disease". *Nature*, Vol 537 (2016).

WILLIAMS, L.; STELLA, H.; LEITERMANN, K.; MIKULSKIS, A.; O'GORMAN, J.; SEVIGNY, J.: "First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease". *Alzheimer's Dementia*, Vol 2 Issue 3 (2016), 169-176.

SELKOE, D.J.; HARDY, J.: "The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years". *Review EMBO Molecular Medicine*, 8 (2016), 595-608.

Panorama actual del medicamento (PAM). Número 396 volumen 40.