

LECANEMAB – ĎALŠÍ ADEPT NA LIEČBU ALZHEIMEROVEJ CHOROBY?

Časopis *The New England Journal of Medicine* uverejnil 29. novembra 2022 článok, ktorý referuje o ďalšej nádejnej liečbe Alzheimerovej choroby^[1]. Správu zaznamenali mnohé zahraničné i české média. Alzheimerova choroba (AN) patrí k „metlám“ súčasnej seniorskej populácie. Na svete trpí týmto ochorením asi 40 miliónov ľudí, v Česku žije podľa odhadov pravdepodobne takmer 200 000 chorých s touto diagnózou. Na Slovensku pravdepodobne viac ako 50 000 ľudí. Alzheimerova choroba patrí medzi diagnózy, ktoré zaťažujú nielen zdravotnícky rozpočet, ale predstavujú i nesmiernu utrpenie pre rodiny pacientov.

Nedávno americký Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) schválil liečbu AN monoklonálnou protilátkou **aducanumabom**, čo vyvolalo najmä kvôli jeho cene veľmi rozporuplné reakcie a FDA vydala rozhodnutie o podmienenej registrácii prípravku. V júli 2022 vyšiel v časopise *Science*^[2] (ale i v iných odborných časopisoch) text, ktorý zpochybňuje závery kruciálnej práce v oblasti AN autora Sylviana Lesné, že za Alzheimerovu chorobu môže hromadenie amyloidu (Aβ soluble protofibrils) spolu s tau proteínom, a ktorý označuje prácu za zmanipulovaný podvrh. O skutočnosti, že AN predstavuje veľký a síce dlho riešený, ale nevyriešený problém, sa nedá pochybovať. Možno so znalosťou predchádzajúcich neúspešných pokusov liečiť (nie vyliečiť) AN se už stavíme k novým skúmaným prípravkom so značnou skepsou. Recenzne bola uverejnená práca v *The New England Journal of Medicine*^[1]. Do citovanej štúdie (fáza III) bolo zaradených 1 795 účastníkov, z nich 898 bylo randomizovaných k podaniu lecanemabu a 897 k podávaniu placebo. Priemerné skóre CDR-SB (Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes) na začiatku bylo približne 3,2 v oboch skupinách. Priemerná zmena od vychádzajúcej hodnoty po 18 mesiacoch byla 1,21 u lecanemabu a 1,66 u placebo (HR -0,45; 95% CI -0,67 až -0,23; $p < 0,001$). V podrobnejšej štúdii zahŕňajúcej 698 účastníkov došlo k väčšiemu zníženiu amyloidnej záťaže mozgu u lecanemabu než u placebo (HR

-59,1 centiloidov; 95% CI -62,6 až -55,6). Ďalšie priemerné rozdiely medzi týmito dvomi skupinami v zmene oproti východzej hodnote v prospech lecanemabu boli nasledovné: pro skóre ADAS-cog 14 (Alzheimer's Disease Assessment Scale) -1,44 (95% CI -2,27 až -0,61; $p < 0,001$); pro ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score) -0,050 (95% CI -0,074 až -0,027; $p < 0,001$) a pre skóre ADCS-MCIADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment) 2,0 (95% CI 1,2-2,8; $p < 0,001$). Nežiaduce účinky (podobné ako u aducanumabu): lecanemab viedol k reakciám súvisiacim s infúziou u 26,4 % účastníkov a k abnormalitám zobrazenia súvisiacim s amyloidom – k edému alebo efúziám u 12,6 % pacientov. Lecanemab znížil známky výskytu amyloidu v skorej fáze Alzheimerovej choroby a viedol k mierne menšiemu poklesu kognície a funkcie než placebo po 18 mesiacoch, ale bol spojený s nežiaducimi účinkami. Pre stanovenie účinnosti a bezpečnosti lecanemabu u skorej Alzheimerovej choroby sú plánované ďalšie štúdie.

OLPASIRAN – NOVÁ MOLEKULA V LIEČBE DYSLIPIDÉMIE

Po desaťročiach znižovania kardiovaskulárnej mortality tento trend vo vyspelých krajinách celého sveta mizne, a to i v populácii v produktívnom veku (35 – 47) u mužov i žien. V siedmich vybraných krajinách je už u tejto populácie pozorovaný vzostup kardiovaskulárnej mortality^[1]. Ako uvádza Ortendahl v časopise *Clinical Cardiology* (2019), pokiaľ nedôjde k vstupu prevratných technológií a inovovaných liečebných stratégií, tak napr. v USA do roku 2040 stúpne kardiovaskulárna mortalita o 41 %^[2]. Nie je dôvod si myslieť, že v ČR k tomuto javu nedôjde. Preto sú vítané všetky nádejné inovácie.

Lipoproteín (a) je predpokladaným rizikovým faktorom pre aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenia. **Olpasiran** je malá interferujúca RNA, ktorá znižuje syntézu lipoproteínu (a) v pečeni^[3]. Lipoproteín (a) [Lp(a)] je plazmatický lipoproteín tvorený z apolipoproteínu (a) – apo(a) a LDL častice [apolipoproteín B100 – apoB-100]. Podľa klinických štúdií a štúdiách na zvieracích

modeloch sú zvýšené hladiny Lp(a) spojené so zvýšeným rizikom aterosklerózy a stenózy aortálnej chlopne. Princíp, akým sa Lp(a) uplatňuje v procese aterogenézy, nie je celkom známy. Názov Lp„(a)“ vznikol ako označenie lipoproteínu s antigénnymi vlastnosťami^[4]. Zvýšená koncentrácia Lp(a) nad 75 nmol/l (0,3 g/l) je považovaná za rizikový faktor koronárneho ochorenia nezávislého na ostatných plazmatických lipoproteínoch^[5]. Autori práce uverejnenej v *The New England Journal of Medicine*^[3] urobili randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú štúdiu zameranú na zistenie dávky (štúdia fáza II), do ktorej boli zaradení pacienti s preukázaným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením a koncentráciou Lp(a) vyššou ako 150 nmol/l. Pacienti boli náhodne rozdelení tak, aby subkutánne dostávali jednu zo štyroch dávok olpasiranu (10 mg každých 12 týždňov, 75 mg každých 12 týždňov, 225 mg každých 12 týždňov alebo 225 mg každých 24 týždňov) alebo v zodpovedajúcom období placebo. Primárnym cieľom bola percentuálna zmena koncentrácie Lp(a) od východzej hodnoty do 36. týždňa (uvádzaná ako priemerná percentuálna zmena adjustovaná voči placebo). Hodnotila sa i bezpečnosť. U 281 zaradených pacientov bol medián koncentracie Lp(a) na začiatku štúdie 260,3 nmol/l a medián koncentrácie LDL cholesterolu činil 1,75 mmol/l (67,5 mg/dl). Pôvodne 88 % pacientov užívalo statiny, 52 % ezetimib a 23 % inhibitor proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9). V 36. týždni sa koncentrácia Lp(a) v placebovej skupine zvýšila v priemere o 3,6 %, zatiaľ čo liečba olpasiranom významne znížila koncentráciu Lp(a) v závislosti na dávke: o 70,5 % pri dávke 10 mg, o 97,4 % pri dávke 75 mg a o 101,1 % [adjustovanej na placebo] pri 225 mg podávaných každých 12 týždňov. O 100,5 % klesla koncentrácia Lp(a) pri dávke 225 mg podávaných každých 24 týždňov ($p < 0,001$ pre všetky porovania s východzou hodnotou). Celkový výskyt nežiaducich účinkov bol vo všetkých skúšobných skupinách podobný. Najčastejšími nežiaducimi účinkami súvisiacimi s olpasiranom boli reakcie v mieste vpichu, predovšetkým bolesti. Liečba olpasiranom významne znížila koncentrácie Lp(a) u pacientov s preukázaným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením. K určeniu účinku liečby olpasiranom na kardiovaskulárne ochorenia budú nutné ďalšie a rozsiahlejšie štúdie.

Zoznam literatúry je v redakcii.

Zdroj: *Remedia*