

## Immunotherapie met anti- $\beta$ -amyloïd-antistoffen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer

**Bron:** *Effect of Immunotherapy with bapineuzumab on cerebrospinal fluid biomarker levels in patients with mild to moderate Alzheimer Disease. K. Blennow et al. Arch Neurol 2012;69(8):1002-10.*

**Door:** dhr. dr. G.J. Groeneveld, neuroloog te Amsterdam

In 2009 en 2010 werden in respectievelijk *Neurology* en *Lancet Neurology* de resultaten gepubliceerd van een tweetal fase II-studies waarin de veiligheid en werkzaamheid van bapineuzumab, een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen  $\beta$ -amyloïd, bij patiënten met de ziekte van Alzheimer werden onderzocht. De eerste studie, onder 234 patiënten, toonde aan dat de behandeling veilig was, maar was inconclusief wat betreft de werkzaamheid. De tweede studie, onder 28 patiënten, toonde een afname van signaalintensiteit op herhaalde PET-scans met [ $^{11}$ C]Pittsburg compound-B, een PET-tracer die aan  $\beta$ -amyloïd bindt in de hersenen. Over de subgroep van patiënten in deze twee studies die ook lumbaalpuncties ondergingen, gaat het huidige artikel in de *Archives of Neurology*, dat overigens verscheen toen de resultaten van de bapineuzumab fase III-studie die in de afgelopen jaren werd uitgevoerd, nog niet bekend waren gemaakt.

Het doel van behandeling met anti- $\beta$ -amyloïd-antistoffen is het vertragen van de ziekte van Alzheimer. Dat is niet meetbaar op korte termijn; daar zijn studies met een lange duur in grote groepen patiënten voor nodig. Om toch al in een vroegere fase een indruk te krijgen van de mogelijke therapeutische effecten van deze middelen werd de invloed van bapineuzumab op de concentratie van de eiwitten  $\beta$ -amyloïd en tau in de liquor gemeten. Naast het totale tau (t-tau) werd ook gefosforyleerd tau (p-tau) gemeten. De bij patiënten met de ziekte van Alzheimer verlaagde concentratie  $\beta$ -amyloïd in de liquor vertoont een omgekeerde correlatie met het gestapelde  $\beta$ -amyloïd in de hersenen zoals gemeten met pathologisch onderzoek of PET-scans. T-tau en p-tau zijn beide verhoogd in de liquor van patiënten met de ziekte van Alzheimer en correleren respectievelijk met neuronale schade en de hoeveelheid neurofibrillaire

tangles (NFT) in de hersenen. Beide kunnen worden beschouwd als downstream gevolgen van een te veel aan de toxische  $\beta$ -amyloïd oligomeren waarvan verondersteld wordt dat zij een belangrijke rol spelen in de pathogenese van de ziekte van Alzheimer.

Aan de huidige substudie deden uiteindelijk 46 patiënten mee. Liquorpuncties werden voorafgaand aan de eerste, en twee weken na de laatste geneesmiddeltoediening verricht. De meeste patiënten (n=38) kregen zesmaal een infuus met telkens 13 weken ertussen. Er werden vier verschillende doseringen onderzocht: 0,15 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg en 2 mg/kg. Uiteindelijk werd de behandeling (wel versus niet), maar niet de dosering bapineuzumab meegenomen als covariabele in de analyse waarmee de eiwitconcentraties in de liquor voor en na behandeling werden vergeleken. Bij de 27 patiënten die bapineuzumab ontvingen, daalde de t-tauconcentratie van 811 pg/ml naar 739 pg/ml (p=0,03), terwijl bij de placebogroep, die uit 19 patiënten bestond, de concentratie gelijk bleef. Hetzelfde werd gezien voor p-tau, dat bij de bapineuzumapatiënten daalde van 97 pg/ml naar 87 pg/ml (p=0,001), terwijl het gelijk bleef bij de placebo-patiënten. De verschillende subtypes van  $\beta$ -amyloïd (A $\beta$ 1-42, A $\beta$ x-42, A $\beta$ 1-40) vertoonden geen duidelijke, consistente stijging (of daling) ten gevolge van behandeling.

De auteurs concluderen dat de verlaging van t-tau en p-tau wijst op minder neuronale schade en minder vorming van NFT ten gevolge van de behandeling met bapineuzumab. Daarentegen beschouwden zij het gebrek aan verandering van de  $\beta$ -amyloïdconcentratie in de liquor als het mogelijke gevolg van een te kleine groepsgrootte. Ook hypothetiseren zij dat een verhoogde klaring uit de hersenen maar niet uit de liquor, of binding van de antilichamen aan de  $\beta$ -amyloïd in de liquor zonder wijziging van de liquorconcentraties de mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor het schijnbare gebrek aan invloed van bapineuzumab op de  $\beta$ -amyloïdconcentraties in de liquor. Er werd niet onderzocht of er een relatie was tussen blootstelling aan bapineuzumab (bijvoorbeeld op basis van plasmaconcentraties) en een verandering van het  $\beta$ -amyloïd in de liquor.

Al met al concluderen de auteurs dat er wel een duidelijke invloed is van bapineuzumab op t-tau en p-tau en dat dit zou kunnen wijzen op een gunstig effect op de ziekteprogressie. Helaas werden enkele weken later, half augustus 2012, de negatieve resultaten

van de fase III-studie bekend gemaakt; de progressie van de ziekte gemeten aan de achteruitgang van de Alzheimers disease assessment scale-cog, een score gerelateerd aan het cognitief functioneren, werd niet significant beïnvloed door bapineuzumab.<sup>1</sup> Een enorme tegenvaller voor alle patiënten en behandelaren die hun hoop hadden gevestigd op deze behandeling die de eerste in zijn soort zou worden. Misschien moet er eerder begonnen worden met behandeling, nog in het pre-symptomatische stadium, om de ziekte te kunnen beïnvloeden. Inmiddels worden er voorbereidingen getroffen voor meerdere grote studies bij mensen met een familiale vorm van de ziekte van Alzheimer die nog geen symptomen hebben, maar wel al  $\beta$ -amyloïdstapeling op PET-scans vertonen om te onderzoeken of dit type geneesmiddel wel het ontstaan van de ziekte kan uitstellen.<sup>1</sup>

## Referenties

1. Miller G. Alzheimer's research. Stopping Alzheimer's before it starts. *Science*. 2012;337(6096):790-2.