

doi: 10.48095/cccsnn2022462

Nové farmakologické možnosti v léčbě Alzheimerovy nemoci

New pharmacological options in the treatment of Alzheimer's disease

Souhrn

Pozvolna, ale jistě nastává nová éra inovativních léčebných možností Alzheimerovy nemoci. Objevují se nové cíle léčby a vznikají různé monoklonální protilátky zasahující cíleně molekuly uplatňující se v patogenezi Alzheimerovy nemoci. Cílem přehledové práce je seznámit čtenáře s novými potenciálními léčivy, přičemž většina uvedených v tomto přehledovém článku je právě ve 3. fázi klinické studie.

Abstract

A new era of innovative treatment options for Alzheimer's disease is emerging. New goals of treatment are being developed with various monoclonal antibodies targeting potentially pathological molecules involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease. The aim of this review is to acquaint the reader with new potential drugs, while most of those mentioned in this review are in the third phase of clinical trials.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

L. Kleinová^{1,2}, J. Cerman²,
J. Hlávka³, J. Hort²

¹Všeobecné lékařství, 1. LF UK, Praha

²Kognitivní centrum, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

³Schaeffer Center for Health Policy and Economics, University of Southern California, Los Angeles, USA



Bc. Lenka Kleinová
Kognitivní centrum
Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha
e-mail: lenka.jeniklein@post.cz

Přijato k recenzi: 12. 7. 2022

Přijato do tisku: 9. 11. 2022

Klíčová slova

Alzheimerova nemoc – 3. fáze testování nových léčiv – β -amyloid – tau protein – zánětlivá teorie – neuropsychiatrické příznaky – neuroprotektce

Key words

Alzheimer's disease – phase three testing of new drugs – β -amyloid – tau protein – neuroinflammatory theory – neuropsychiatric symptoms – neuroprotection

Úvod

Dle Světové zdravotnické organizace má v současnosti ve světě demenci okolo 50 miliónů lidí. Každým rokem přibývá skoro 10 miliónů nových případů, což souvisí se stárnutím populace. Z toho asi 60–70 % připadá na Alzheimerovu nemoc (AN) [1], která je tak nejčastější příčinou syndromu demence. AN

objevili v roce 1906 současně Alois Alzheimer a Oscar Fischer, ale i přes více než stoletou historii se podařilo najít první účinné léky až v 90. letech minulého století. Teprve v roce 1993 byl v USA Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration; FDA) [2] registrován takrin (Cognex), který byl později stažen z trhu pro hepatoto-

xicitu. Proto takrin nikdy nebyl schválen ani registrován v EU. V ČR byl v roce 1997 registrován první lék pro AN donepezil (Aricept) ze skupiny inhibitorů acetylcholinesterázy [3], následovaný dalšími inhibitory acetylcholinesterázy – rivastigminem (Exelon) a galantaminem (Reminyl). V roce 2002 byl uveden na trh memantin (Ebixa), což je antagoni-

sta N-metyl-D-asparátového (NMDA) receptoru [4]. V souvislosti s expirací patentů všech výše zmíněných léků došlo v posledních letech k nárůstu dostupnosti generik, zlevnění léčby a zvýšení její dostupnosti, přičemž aktuálně mohou tyto léky předepisovat i praktičtí lékaři.

Přes úspěchy v symptomatické léčbě je pokrok v oblasti zpomalení biologické podstaty AN daleko pomalejší. Drtivá většina klinických studií s AN nepokročila do 3. fáze a pouze několik málo kandidátních léků znamenalo klinický efekt. Prvním z nich byl aducanumab (Aduhelm), který v červnu 2021 získal tzv. akcelerovanou registraci ze strany americké FDA. Aducanumab je imunoglobulin G1 (IgG1), monoklonální protilátka proti epitopu na agregované formě β -amyloidu (A β). Schválení aducanumabu je spojováno s některými otázkami a kontroverzemi. Jedná se o přerušení a následné obnovení klinických studií EMERGE a ENGAGE, vlastní zrychlenou proceduru FDA, adaptaci postupu dosud uplatňovaného v onkologii s fokuzací na biologickou podstatu onemocnění (odstranění amyloidu) na úkor hodnocení klinického efektu, o možné vedlejší nežádoucí účinky a o nesouhlas se schválením a následnou rezignaci některých členů poradního panelu FDA. K širšímu použití v USA zatím nedošlo a Medicare (národní program zdravotního pojištění zejména pro seniory) v dubnu 2022 oznámil, že úhradu za lék poskytne pouze pacientům v registrovaných klinických studiích. V EU vydala k léku v prosinci 2021 zamítavé stanovisko Evropská léková agentura (European Medicines Agency; EMA) a v dubnu 2022 výrobce žádost o registraci stáhl [5]. Firma Biogen (Cambridge, MA, USA) organizuje postmarketingovou studii fáze 3b, kterou FDA podělila definitivní schválení a která by měla být dokončena v roce 2029. Paralelně přicházejí některé doplňující pozitivní zprávy o biologické účinnosti aducanumabu průkazem efektu na fosforylovaný tau protein a další markery.

Cílem tohoto článku je seznámit čtenáře nejen s novými léčivy, ale s již existujícími léčivy v jiné indikaci, které mohou být potenciální volbou pro **léčbu AN**. Jedná se o soubor léčiv, která jsou aktuálně především ve **3. fázi klinického testování**. Pokud je uvedené léčivo v první nebo 2. fázi klinického testování, je to v textu vždy jasně zmíněno. Léčiva jsou rozdělena dle **účinku působení**. Pokud není uvedeno jinak, nejsou zatím daná léčiva dostupná v ČR.

Pokrok ve vývoji intervenční terapie a první schválený lék v USA

Americká FDA v červnu 2021 podmíněně schválila **aducanumab**. Schválení následovalo po dlouhém hodnocení výsledků, které potvrdily, že aducanumab snížil plazmatický p-tau181 ve 3. fázi studie, která se soustředila na pacienty v raném stadiu AN. Otázka benefitu v kognitivní a funkční oblasti však zůstává nejistou, neboť výsledky dvou klinických studií, ve kterých byl aducanumab podán, nebyly konzistentní. Studie EMERGE a ENGAGE měly za cíl srovnat podobný profil pacientů v identických výzkumných protokolech, nicméně pouze studie EMERGE poukázala na statisticky významný benefit v kognitivní a funkční oblasti na základě primárního instrumentu, viz Sumární hodnocení klinické demence (Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes; CDR-SB) [6]. Jedním z možných vysvětlení rozdílů mezi studii byl odlišný profil v dávkování – pacienti ve studii ENGAGE měli průměrně pomalejší titraci a menší počet z nich dosáhl na vyšší dávku účinné látky [7], kterou dostali infuzí po průměrně kratší dobu. Obě studie trvaly 18 měsíců, na dlouhodobé výsledky je proto nutné ještě počkat do roku 2030.

Ačkoliv rozhodnutí FDA schválit aducanumab podmíněně v režimu urychlené registrace je kontroverzní, mělo pozitivní dopad na ochotu dalších výrobců zahájit registrační řízení jiných látek s podobným profilem v léčbě AN. Na podzim 2021 společnosti Eisai (Tokio, Japonsko) / Biogen zahájily předběžné podání, které by mohlo vést ke schválení **lecanemabu** a společnost Eli Lilly (Indianapolis, IN, USA) tak učinila pro **donanemab**. Naopak společnost Roche (Basilej, Švýcarsko) pro **gantenerumab**, který se podává subkutánně, zvolila odlišnou strategii a očekává se podání plné žádosti o schválení na základě údajů z 3. fáze klinické studie [8].

Ve všech čtyřech zmíněných případech (aducanumab, donanemab, lecanemab a gantenerumab) se jedná o biologickou léčbu, která prokázala pozitivní dopad na redukci A β , avšak v odlišné fázi amyloidové kaskády [9]. Všechny protilátky mají infuzní podání (většinou intravenózní), které vyžaduje pravidelnou návštěvu pacienta v ordinaci lékaře. V případě aducanumabu byly zaznamenány na MR tzv. abnormality zobrazování související s amyloidy (ARIA), např. edém (ARIA-E) nebo krvácení do mozku v podobě mikrohemoragie či superficiální siderózy (ARIA-H), v 41,3 % případů u pacientů s nejvyšší dávkou, přičemž u 6,2 % pacientů byla z důvodu těchto abnormalit přerušena tera-

pie. Častější byly vedlejší účinky u pacientů s genem apolipoprotein E ϵ 4 (*ApoE ϵ 4*), a to ARIA-E nebo ARIA-H [10].

V důsledku vážných vedlejších účinků tak bude použití léků s anti-amyloid potenciálem záviset na pragmatickém zhodnocení benefitů a rizik u konkrétního pacienta a bude pravděpodobně vyžadovat pravidelné monitorování těchto vedlejších účinků za použití MR, čímž se dále zvýší cenová náročnost biologické léčby zacílené na A β .

V oblasti druhého významného biomarkery AN, tau proteinu, jsou úspěchy ve vývoji léků zatím pomalejší. Během roku 2020 byly staženy tři nadějně protilátky na snížení tau proteinu z klinických testů: **zagotenemab** (Lilly), **tilavonemab** (Abbvie [North Chicago, IL, USA]) a **gosuranemab** (Biogen). Nadějným ve své 2. fázi zůstal pouze **semoretinemab** od společnosti Genentech (San Francisco, CA, USA). Ve 2. fázi zůstávají **JNJ-63733657** (Janssen [Beerse, Belgie]), **bepranemab** (UCB/Roche), **E2814** (Eisai) či **lecanemab** (Biogen/Eisai). U posledních, **PNT 001** (Pinteon Therapeutics [Newton, MA, USA]), **AF 87908** (Lundbeck [Kodaň, Dánsko]) a **BIB076** (Biogen), jsou postupně zahajovány klinické studie. Klinické studie také probíhají na terapii proti tau proteinu pomocí malých molekul a genetické léčby, konkrétně nejdále je firma Lilly ve 2. fázi s **inhibitorem enzymu O-GlcNAcase**, pak Asceneuron (Lausanne, Švýcarsko) s **ASN51** (oba brání agregaci tau glykosilací) a poslední Ionis (Carlsbad, CA, USA) / Biogen s antisense oligomerem **BIB080** [8].

Urychlení a zpřesnění diagnózy AN

Včasný screening a správná diagnóza demence dle její etiologie v současnosti vyžaduje nákladná a relativně zdlouhavá vyšetření, a to nejčastěji laboratorní vyšetření mozkomíšního moku na A β 42, tau a fosforylovaný tau protein (tzv. likvorový triplet) [11] či PET s kontrastní látkou (nejčastěji ^{18}F -2-deoxyglukózou [^{18}F FDG] nebo ^{11}C -Pittsburskou substancí [^{11}C -PIB]) [12]. Z důvodu časové a finanční nákladnosti těchto diagnostických nástrojů se proto vyvíjí testy na základě tzv. tekutých biomarkerů, které by mohly v širší populaci identifikovat případy presymptomatické AN, a umožnily by tak včasnou léčbu moderními léky.

Soubor léčiv ve 3. fázi testování a jiná potenciální léčiva v nižších fázích testování

Léčiva jsou rozdělena přehledně do 5 kapitol dle účinku. Léčiva aktuálně ve třetí fázi klinic-

kého testování byla pro přehlednost zpracována do barevného schématu (obr. 1).

β-AMYLOID – testováno u nositelů genu/ů ApoE4

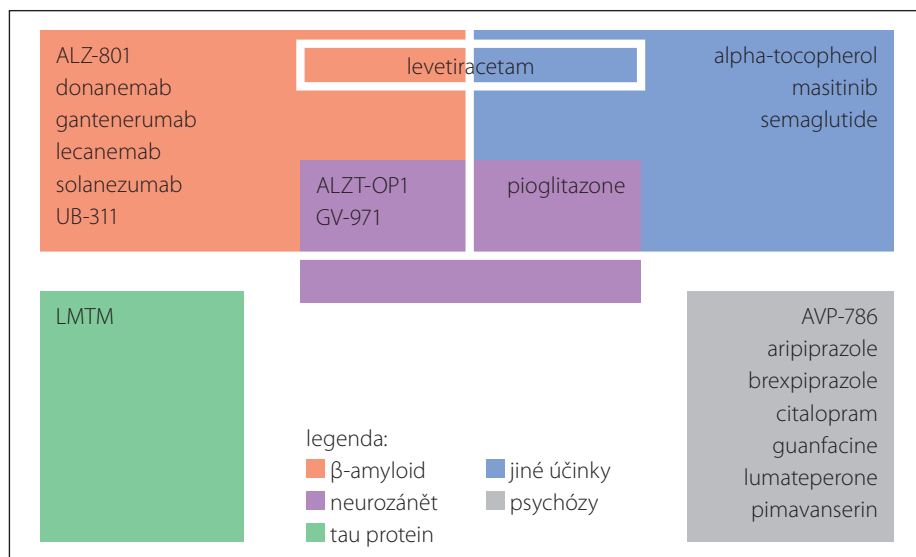
Z této skupiny jsou nejdále ve vývoji aducanumab (zmíněn výše), který je též nadále zkoumán, lecanemab, gantenerumab a donanemab.

Lecanemab (BAN 2401, mAb 158) – pasivní imunoterapie [13]. Opět se jedná o monoklonální protilátku IgG1, která se přednostně váže na rozpustné agregované Aβ oligomery a protofibrily, které eliminuje. Lecanemab tedy není cílený na již shluklý Aβ na rozdíl od aducanumabu. V rámci studie z pěti možností dávkování vs. placebo bylo neúčinnější nejvyšší dávkování, které po 18 měsících vykazovalo výrazný úbytek amyloidu. Nežádoucí účinky byly minimální, u 10 % byl výskyt ARIA-E a jen u některých pacientů byl edém mozku doprovázen ARIA-H [14]. V září 2022 byly zveřejněny nejnovější výsledky studie s 1 800 pacienty [15]. U pacientů užívajících lecanemab oproti kontrolní skupině s placebem (KSP) bylo zaznamenáno zpomalení progresu dle instrumentu CDR-SB o 27 %. Otok byl zaznamenán u 12,5 % pacientů oproti 1,7 % KSP. Pouze u 2,8 % pacientů byl edém mozku doprovázen symptomatickými projevy [15].

Gantenerumab (RO4909832, RG1450) – pasivní imunoterapie [13]. Další lidská monoklonální protilátka IgG1, která se váže na agregovaný Aβ, resp. amyloidní plaky tak, že zprostředkuje přes Fc receptory jejich fagocytózu mikroglie. Gantenerumab je též určen pro léčbu časného stadia AN. Po 36 měsících byl u většiny pacientů, kteří lék užívali, zjištěn výrazný pokles amyloidních plaků pod hranici positivity [16].

Donanemab (N3pG-Aβ monoklonální protilátka, LY3002813) – pasivní imunoterapie [13]. Jedná se o specifickou lidskou monoklonální protilátku IgG1 cílenou na N-koncový pyroglutamát Aβ epitop přítomný pouze v placích. Tento lék odstraňuje Aβ plaky bez výraznějších hemoragií. Je určen k léčbě časného stadia AN. Výsledky po 76 týdnech u pacientů s donanemabem v kognitivních testech Vyhodnocovací škála Alzheimerovy nemoci – pro kognici (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale; ADAS-Cog) prokázaly větší rozdíl ve zlepšení oproti KSP a zároveň byl zaznamenán větší úbytek amyloidového plaku oproti KSP [17].

ALZ-801 (NRM-8499, homotaurine, 3-APS) – malá molekula [13]. Jedná se o proléčivo tra-



Obr. 1. Barevné schéma dle účinku působení léčiv ve třetí fázi klinické studie.

LMTM – methylenová modř

Fig. 1. Color scheme according to the effect of drugs in the third phase of the clinical trial.

LMTM – methylene blue

miprosát ALZ-801, které se přemění díky našim endogenním enzymům na homotaurin. Působí jako ligand účinný na vícero místech, tj. na Lys16, Lys28 a Asp23, následkem je stabilizace Aβ42 monomerů a zároveň inhibice formování do oligomeru a jeho elongace. Oligomery β-amyloidu více korelují se závažností AN než jeho plaky [18]. Vzhledem k účinku tohoto léku je léčba zaměřena především na časná stadia AN u homozygotů ApoE4/E4 [19]. U mírné poruchy AN, tj. s Mini-Mental State Examination (MMSE) 22–26 bodů, byla zaznamenána po několikaměsíční léčbě až 78týdenní stabilizace onemocnění, dokonce u obou kognitivních testů ADAS-Cog a Dotazník soběstačnosti (Disability Assessment for Dementia; DAD) došlo ke zlepšení výsledků. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea, zvracení, deprese a pokles hmotnosti [20]. Z výše uvedených léčiv ALZ-801 je tramiprosát jako jediný dostupný ve formě tablet, což umožňuje lepší adherenci k léčbě oproti ostatním látkám, které se musí podávat intravenózně [21]. V porovnání probandů, kteří užívali daná léčiva, s KSP došlo k více jak 50% benefitu u těch, kteří užívali tramiprosát a dále lecanemab. Nejlepší průnik přes hematoencefalickou bariéru má jednoznačně tramiprosát, který zároveň nejlépe působí na neurotoxicke oligomery (resp. plně blokuje jejich formaci). Na neurotoxicke oligomery působí poměrně dobře i lecanemab. Údajně nulová pravděpodobnost vzniku edému mozku se uvádí u tramiprosátu,

okolo 10 % u lecanemabu. Na druhé straně tramiprosát je určen pouze pro homozygoty ApoE4. Aducanumab, lecanemab a donanemab jsou určeny pro všechny genotypy časně AN [21].

Další nadějná léčiva ve vývoji

ALZT-OP1 [13] (v ČR známý jako dinatrium-chromoglykát či kromolyn a dostupný pod názvy Allergocrom, Allergo-Comod, Pentatop, Lecrolyn [22] + ibuprofen, dostupný pod názvy Ibuprofen, Brufen, Dolgit, Nurofen, Ibalgin, Iboval, Ibudolor, Ibumax, Pedeo, Apo-Ibuprofen) – malá molekula. Kombinace kromolynu/dinatrium-chromoglykátu (orální aplikace v práškové inhalační formě) a ibuprofenu (per os ve formě tablet) potenciálně potlačuje neurozánětlivé reakce mozku a tvorbu neurotoxicke peptidů. Stabilizuje mikroglie do neuroprotektivního stavu a inhibuje prozánětlivé produkce cytokinů. Dále působí i jako inhibitor přeměny Aβ do neurotoxicke agregátů, plak a smotků [13,23]. Výsledky 3. fáze zatím nejsou k dispozici.

GV-971 (sodiumoligomannate, sodiumoligo-mannururate) – malá molekula [13]. Z hnědých řas derivovaný kyselý oligosacharid, který u animálních modelů destabilizuje strukturu Aβ plaku do netoxicke monomerů, čímž se mj. zabránuje zánětlivé reakci způsobené astrocyty. Nicméně jeho působení začíná již ve střevě, kde pozitivně ovlivňuje mikrobiotu, což má také příznivý vliv na CNS. Po 36 týdnech se zlepšily výsledky

v ADAS-Cog u pacientů, kteří užívali GV-791, oproti KSP [24]. Jeho výhodou je možné podání v perorální formě.

Levetiracetam (v ČR dostupný pod názvy Levetiracetam, Epiletam, Kepra, Matever, Trund, Dretacen, Pterocyn, Levelanz, Levezil) [25] – malá molekula. Mimo jiné již schválený pro léčbu epilepsie a parciální záchvaty. Mechanismus účinku je zatím nejasný, nicméně zřejmě dochází k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A (SV2A), který je součástí sekrečních vezikulárních membrán zprostředkovávajících uvolňování neurotransmiterů z vápníkově závislých vezikul. Levetiracetam patrně vazbou na SV2A snižuje rychlost uvolňování vezikul [26]. V rámci výzkumu došlo k pozitivnímu ovlivnění paměti [27].

Solanezumab (LY2062430) – pasivní imunoterapie [13]. Humanizovaná monoklonální protilátka váže se na střední doménu A β . Díky utvoření peptidových komplexů v plazmě vysoce afinitní protilátky s A β dochází právě ke zvýšené clearanci rozpustného A β . Po 18 měsících došlo ke statisticky významnému vzrůstu A β izoforem v mozkomíšním moku [28]. Výsledky v ADAS-Cog byly nesignifikantně lepší u pacientů s mírnou kognitivní poruchou oproti KSP, avšak celkově docházelo k postupnému zhoršení výsledků [29].

UB-311 – aktivní imunoterapie [13]. Tato syntetická peptidová vakcína obsahuje dva N-terminální A β_{1-14} cílené peptidy, epitopy B-buněk, které jsou chimérické, tj. na každý z nich reaguje jiný typ pomocných T-buněk (Th). Tímto dochází k výraznější imunogenicitě, ale díky spojení s Th2 zároveň k minimalizaci zánětlivé reakce. Během 48 týdnů došlo k pozvolnému zlepšení v kognitivních testech ADAS-Cog u pacientů s mírnými projevy AN, mj. u transgenních myší byl zaznamenán úbytek oligomerů A β_{1-42} , protofibril a plaků [30].

Tau protein

Postupy proti tau proteinu mají oproti přípravkům zaměřeným proti β -amyloidu několikáté zpoždění a v tuto chvíli je jediným kandidátním lékem ve 3. fázi již dlouhou dobu testovaná methylenová modř (LMTM) řazená mezi malé molekuly. Na poli aktivní či pasivní imunoterapie probíhá diskuze o nejvhodnějších epitopech s ohledem na stadium onemocnění. Zagotenemab, tilavone- mab a gosuranemab cílí na N-terminální nefosforylované části tau proteinu selhaly a v tuto chvíli pokračuje pouze semorine-

mab. Z přípravků proti střední, na prolin bohaté doméně a mikrotubuly vázající doméně (microtubule-binding domain; MTBD) jsou zatím nejdále bepranemab a JNJ-63733657, následují E2814, PNT001 a BILB076. Na MTBD cílí i přípravek AADvac-1, který dokončil 2. fázi studií. Na C-terminální části tau proteinu se váže přípravek ACI-35, jenž je zatím nepokročilejší, dále AF87908 a RG7345 (Roche), který byl ukončen po 1. fázi [31,32].

Semorinemab (RO7105705, MTAU9937A, RG6100) – pasivní imunoterapie. Tato anti-tau IgG4 protilátka se váže na N-terminální tau protein. V červenci 2020 dokončená studie 2. fáze TAURIEL u pacientů s mírnou kognitivní poruchou neprokázala efekt na kognici v CDR-SB (primární cíl), ADAS-Cog a ADCS-ADL (Koooperativní studie Alzheimerovy nemoci – inventarizace aktivit každodenního života) (sekundární cíle) a nepodařilo se ani zbrzdit akumulaci tau proteinu na PET. V tuto chvíli probíhá vyhodnocování druhé studie 2. fáze LAURIET, která ukazuje pozitivnější, nicméně nekonzistentní výsledky – efekt na kognici v ADCS-ADL, nikoliv však MMSE, CDR-SB a také nebyla zastavena akumulace tau proteinu na zobrazení pomocí PET [33,34].

JNJ-63733657 – pasivní imunoterapie. Jedná se o humanizovanou IgG1 monoklonální protilátku, která má dobrou vazbu na střední doménu fosforylovaného tau proteinu (p217), jež se považuje za dobrý extracelulární cíl. Studie 1. fáze byla ukončena v roce 2019 a v současné době navazuje studie 2. fáze, jejíž ukončení se přepokládá v roce 2025. Primárním cílem studie je kombinované kognitivní a funkční skóre Integrované stupnice hodnocení Alzheimerovy choroby (Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; iADRS), pacienti také podstoupí tau PET [35,36].

Bepranemab (UCB0107) – pasivní imunoterapie. Tato humanizovaná monoklonální IgG4 protilátka váže střední doménu v blízkosti MTBD a považuje se za slibného kandidáta, který by mohl zpomalit propagaci patologického tau proteinu z buňky do buňky. Druhá fáze u pacientů s mírnou kognitivní poruchou nebo mírnou demencí bude probíhat od roku 2021 do 2025, plánuje se podávání infuzí po dobu 80 týdnů a primárním cílem je kognitivní výkon v CDR-SB [37,38].

E2814 – pasivní imunoterapie. Tato humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka zaměřená proti funkční MTBD doméně má zabraňovat propagaci patologického tau proteinu v mozku. Zajímavostí je chystaná

studie u familiárních forem AN, ale také propojení s anti-A β lecanemabem v rámci DIAN-TU (adaptivní platforma umožňující testovat více léků u pacientů s dominantně dědičnou AN), kdy část pacientů bude dostávat oba přípravky [39].

Preparáty na principu pasivní imunizace PNT001 (Pinteon), AF87908 (Lundbeck) a BILB076 (Biogen) teprve dokončují 1. fázi, případně se připravují na 2. fázi klinického testování [31,34].

ACI-35 je v tuto chvíli jediný preparát na principu aktivní imunizace pokračující ve vývoji. Jedná se o lipozomální vakcínu proti fosforylovanému tau proteinu, která váže C-terminus, jenž je považován za vhodný cíl na patologicky změněném tau. V současné době probíhá 2. fáze klinického testování, jejíž ukončení se plánuje na říjen 2023 [40].

Aktivní imunizace **AADvac-1** firmy Axon (Bratislava, SR) ukončila studii 2. fáze v roce 2019. Studie splnila primární cíl, kdy se prokázala bezpečnost a tolerance preparátu, ale sekundární cíl v podobě efektu na zlepšení kognice v CDR-SB nebyl přesvědčivý a další pokračování vývoje je nejisté [41].

LY3372689 je malá molekula působící jako inhibitor enzymu O-GlcNAcase (OGA). Cílem tohoto preparátu je stabilizovat tau protein v rozpustné nepatogenní formě tím, že podpoří jeho glykosylaci. Klinická studie 2. fáze započala v roce 2021 a její ukončení se plánuje na červen 2024. Účastníci studie jsou pacienti s mírnou formou AN, podmínkou je pozitivní tau PET a primárním cílem je hodnocení vlivu na kognici pomocí baterie iADRS. Výhodou je možnost perorálního podání léku [34].

ASN51 je rovněž malá molekula ze skupiny inhibitorů OGA. Studie 1. fáze zaměřené na bezpečnost byla ukončena v lednu 2022, ale výsledky zatím nejsou známy [31].

IONIS-MAPTRx (BILB080) je antisense oligonukleotid (ASO), který snižuje expresi mRNA tau proteinu. Výsledky 1. fáze byly publikovány v roce 2021 a kromě bezpečnosti bylo prokázáno také významné snížení koncentrace jak celkového, tak fosforylovaného tau proteinu v mozkomíšním moku. Nevýhodou je v současné době intratekální podávání léku. [31,33].

LMTM (TRx0237, LMT-X, Methylene Blue, Tau aggregation inhibitor – TAI) – malá molekula [13]. LMTM snižuje agregaci nesprávně složeného tau a podporuje disagregaci již existujících neurofibrilárních klubek. Výsledky získané v průběhu 82 týdnů u pacientů s mírnými projevy AN nakonec

ukazují na zlepšení v kognitivních testech ADAS-Cog a ADCS-ADL, pokles atrofie na MR na úroveň kontrolní kohorty normálně stárnoucí populace a zlepšení vychytávání glukózy [42].

NEUROZÁNĚT – zánětlivá teorie AN

Pioglitazon (v ČR dostupný pod názvy Pioglitazon či Pioglitazone) [43] – malá molekula. Schválený agonista PPAR- γ (receptor gama aktivovaný peroxisomovým proliferátorem) pro léčbu diabetes mellitus 2. typu se nyní testuje u pacientů s mírnou kognitivní poruchou při AN. Na základě malých pilotních studií bylo zjištěno, že tento lék pozitivně ovlivňuje mnoho oblastí a funkcí, jako jsou např. inzulinová rezistence/citlivost a metabolismus glukózy v mozku, mitochondrie, mikroglie, zánět, smrt neuronů, tvorbu P-tau a A β , průtok krve mozkiem apod., údajně také zlepšuje učení a paměť [44].

Do této kategorie je díky dalším vlastnostem možné zařadit i léčiva **ALZT-OP1** [13] a **GV-971** [13] – viz více v kapitole β -AMYLOID.

PSYCHÓZY, agitovanost, halucinace, bludy

AVP-786 – kombinované cíle, malá molekula [13]. Testuje se jako případný lék na léčbu agitovanosti u pacientů s AN a mj. je ve 2. fázi testování pro léčbu schizofrenie. Tento lék je kombinací deudextromethorfanu hydrobromidu (d6-DM) a chinidinu sulfátu (Q) [45].

Aripiprazol (v ČR dostupný pod názvy Aripiprazol, Aripiprazole, Explemed, Abilify, Aricogan, Asduter, Zykalar, Aryzalera, Restigulin) [46] – malá molekula. Mimo jiné lék již schválený pro léčbu schizofrenie, bipolární poruchy aj. Aripiprazole působí jako částečný agonista dopaminových D2 a serotoninových 5-hydroxytryptaminových (5-HT1A) receptorů, čímž stabilizuje dopaminový receptor, a antagonist serotoninových 5HT2A receptorů. Zlepšuje psychotické stavy i u pacientů s AN. Výzkum na buněčných kulturách také prokázal, že se v buňkách N2a, a to i při přítomnosti A β 1-42, zvyšuje exprese mRNA BDNF (mediátorové ribonukleové kyseliny mozkového neurotrofického faktoru), který pozitivně působí na hipokampální synaptickou plasticitu. Předpokládá se, že by mohl zlepšovat paměťové schopnosti u pacientů s AN [47].

Brexpiprazol (v ČR dostupný pod názvem Rxulti) [48] – malá molekula. Mimo jiné lék již schválený pro léčbu schizofrenie. Toto

léčivo je parciální agonista dopaminových D2 a serotoninových receptorů 5-HT1A a antagonist serotoninových receptorů 5-HT2A, vykazuje nižší vnitřní aktivitu na D2 receptorech [49]. Bylo prokázáno, že lék je dobře snášen a zároveň má pozitivní účinek u agitovaných pacientů s AN [50].

Citalopram (v ČR dostupný pod názvy Citalopram, Seropram, Pram, Citalec) [51] – malá molekula. Schválený selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) užívaný mj. i u agitovaných pacientů s AN. Studie, která předpokládala i jiné účinky, a to nejen působení na emocionální, behaviorální, ale i na kognitivní příznaky AN, bohužel neprokázala pozitivní vliv monoterapie citalopramem na kognici. Nicméně v kombinované terapii spolu s galantaminem (inhibitor acetylcholinesterázy) se zdá, že došlo k vyššímu celkovému zlepšení kognitivních funkcí než u skupiny s monoterapií galantaminem [52].

Guanfacin (v ČR dostupný pod názvem Intuniv) [53] – malá molekula. Mimo jiné lék již schválený pro léčbu poruch pozornosti s hyperaktivitou (ADHD). Tento lék aktivuje α 2A adrenergní receptory v CNS. Ve výzkumu u mladých dospělých účastníků do 35 let bylo prokázáno zlepšení v prostorové pracovní paměti a v plánování [54]. Naopak ve výzkumu u účastníků nad 75 let bohužel nebyl, navzdory očekávání, prokázán efekt na zlepšení prefrontálních exekutivních funkcí, kvality života ani globálních funkcí [55].

Lumateperone (ITI-007, Caplyta) – malá molekula [13]. Prozatím pouze FDA schválila toto léčivo pro léčbu schizofrenie a bipolární poruchy, není tedy schválený/dostupný v EU ani v ČR. Interaguje a moduluje zároveň dopaminergní selektivně pro D2 receptory, serotoninergní pro receptor 5HT2A a NMDA receptor, který zprostředkuje glutaminergní neurotransmisí. Cílem studie je zjistit účinnost na behaviorální agitovanost u pacientů s AN [56].

Pimavanserin (Nuplazid, ACP-103, pimavanserin tartrate) – malá molekula [13]. Ve 3. fázi se testuje pro léčbu schizofrenie, deprese a demence obecně. Prozatím pouze FDA schválila toto léčivo pro léčbu parkinsonských psychóz, není tedy schválený/dostupný v EU ani v ČR. Je to selektivní 5-HT2A inverzní agonista/antagonista. Předběžná studie vykazovala účinky v léčbě halucinací a bludů u pacientů s AN, aniž by pimavanserin negativně ovlivňoval motorické a kognitivní funkce [57].

JINÉ ÚČINKY

Alfa tokoferol (Vitamin E) [13]. Výzkum na neuroblastomových buňkách SH-SY5Y diferencovaných kyselinou retinovou a vystavených A β 1-42, přinesl mnohá zjištění. Např. α -tokoferol byl schopen snížit A β vyvolanou cytotoxicitu, dále vyvolal upregulaci genů podílejících se na neamyloidogenním zpracování APP (amyloidový prekurzorový protein), zatímco amyloidogenní dráhu snižoval. Také příznivě moduloval expresi genů podílejících se na autofágii a buněčném cyklu, snižoval oxidační stres apod. [58]. V ČR je už nyní mj. schválen jako podpůrná léčba při AN [59].

Masitinib (Masivet, Kinavet, AB 1010, masitinib mesylate) – malá molekula [13]. Mimo jiné se ve 3. fázi testuje i pro léčbu amyotrofické laterální sklerózy. Masitinib je selektivní inhibitor tyrozininázy modulující aktivitu žírných buněk. U transgenních myší s AN dlouhodobé užívání tohoto léku obnovilo normální výkon v prostorovém učení. A zdá se, že tento lék inhibující mastocyty působí i protektivně na synapse [60].

Semaglutide (v ČR dostupný pod názvy Wegovy, Ozempic, Rybelsus) [61]. Je ve 2. fázi testování i pro léčbu Parkinsonovy choroby. Dále je již schválený pro léčbu diabetes mellitus 2. typu. Jedná se o glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1), který se řadí mezi inkretiny. Výzkum se prováděl na SH-SY5Y buněčné kultuře při působení semaglutidu s tím, že se zjistila jistá míra posílení autofágie a zároveň inhibice apoptózy s cílenou ochranou těchto buněk proti A β ₂₅₋₃₅, který je syntetický, avšak odpovídá struktuře i aminokyselinám A β ₁₋₄₂ [62].

Do této kategorie je díky dalším vlastnostem možné zařadit i léčiva **levetiracetam** [25], viz více v kapitole β -AMYLOID, a **pioglitazon** [43], viz více v kapitole NEUROZÁNĚT.

Shrnutí

Léčiva působící na odstranění amyloidu ve 3. fázi klinických studií (jejich souhrnný stručný přehled v tab. 1) skutečně vykazují jistou míru úspěšnosti v odstraňování A β z mozku, avšak v rámci dosavadních studií nevykazují zlepšení v kognitivních či funkčních testech. Nicméně i stabilizace na stejných hodnotách v neuropsychologických nebo kognitivních testech či zpomalení progresu mohou být považovány za úspěch. V časných stádiích nemoci by navíc existovala větší pravděpodobnost zachování soběstačnosti u stárnoucí populace, což by nejen zajistilo „zdravější“ stárnutí, ale také

Tab. 1. Shrnutí účinků léčiv ve třetí fázi klinické studie na β -amyloid a LMTM na tau protein.

Léčivo	Dávkování, celková doba	Forma	Výsledky	Nejčastější či nejrizikovější nežádoucí účinky	Zdroj
Aducanumab	titrace dávky od 1 mg/kg do 10 mg/kg, 78 týdnů	i.v. infúze	u vysokých dávek signifikantní zlepšení v ADAS-Cog, MMSE, CDR-SB a ADCS-ADL; redukce A β	ARIA-E nebo ARIA-H u 41,3 %	[7]
Lecanemab	10 mg/kg každé 2 týdny, 18 měsíců	i.v. infúze	výrazný úbytek A β , zpomalení progresse kognitivního deficitu u 27 %	ARIA-E u 12,5 % z toho 2,8 % symptomatických, ARIA-H jen u některých současně s edémem mozku	[14]
ALZ-801	150 mg denně, 8 měsíců	2 tbl.	stabilizace na 78 týdnů, nesignifikantní zlepšení v ADAS-Cog a DAD	nauzea, zvracení, deprese a pokles hmotnosti	[20]
Donanemab	první 3 dávky 700 mg, poté 1 400 mg každé 4 týdny, 72 týdnů (76 týdnů vyhodnocování)	i.v.	úbytek A β plaků, nesignifikantní zlepšení v ADAS-Cog	asymptomatické edémy a výpotky, minimálně výrazné hemoragie	[17]
GV-971	900 mg denně, 36 týdnů	3 cps.	signifikantní zlepšení v ADAS-Cog	nasofaryngitida, sucho v ústech, hematurie, zvýšení jaterních enzymů a LDL cholesterolu	[24]
Gantenerumab	1 200 mg každé 4 týdny, 24–36 měsíců	s.c.	až 80 % pacientů mělo úbytek A β plaků pod hranicí positivity	mikrohemoragie s bolestmi hlavy, závratě, nestabilita chůze, třes	[16]
Levetiracetam	250 mg v 1 tbl. denně večer, s titrací o 1 tbl. denně každý týden, kdy 4. týden se užívá 2x denně 2 tbl. po dobu dalších 4 týdnů, poté dojde k poklesu analogicky k předchozímu na 1 tbl. denně, a nakonec na 0 tbl. ve 12. týdnu, 12 týdnů	1–4 tbl.	pozitivní ovlivnění paměti	somnolence, astenie	[27]
Solanezumab	400 mg rychlostí 70 ml/30 min, 80 týdnů/18 měsíců	i.v. infúze	vzrůst rozpustných A β izoforem v mozkomíšním moku, nesignifikantně zmírněné zhoršování v ADAS-Cog	nejsou uváděny	[28] [29]
UB-311	300 μ g 0., 4. a 12. týden, 12 týdnů (48 týdnů vyhodnocování)	i.m.	zlepšení v ADAS-Cog	nejsou uváděny	[30]
LMTM	100 mg 2x denně, 78 týdnů (82 týdnů vyhodnocování)	2 tbl.	zlepšení v ADAS-Cog a ADCS-ADL, pokles atrofie na MR, zlepšení vychytávání glukózy	průjem, dysurie, snížení hladin hemoglobinu, minimální riziko ARIA-E i ARIA-H	[42]

ADCS-ADL – Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory; ADAS-Cog – Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale; ARIA-E – abnormality zobrazování související s amyloidy – edém; ARIA-H – abnormality zobrazování související s amyloidy – krvácení do mozku v podobě mikrohemoragie či superficiální siderózy; CDR-SB – Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes; cps. – kapsle; DAD – Dotazník soběstačnosti; i.m. – intramuskulárně; i.v. – intravenózně; LDL – nízkodenzitní lipoprotein; LMTM – methylenová modř; MMSE – Mini Mental State Examination; s.c. – subkutánně; tbl. – tablety

snížilo společenskou zátěž péče o nemocné s AN.

Dle nejnovějších studií se uvádí jako největší problém v patogenezi AN působení tzv. neurotoxických oligomerů. Nové léky jsou v tomto ohledu skutečně průlomové, protože především tramiprosát, lecanemab, méně pak aducanumab a donanemab působí na tyto oligomery a brání jejich formování.

mab, méně pak aducanumab a donanemab působí na tyto oligomery a brání jejich formování.

Je též dobré neopomenout psychotické projevy doprovázející AN, jako jsou např. delirium, agitovanost, halucinace. Bohužel se zjistilo, že ne všechna psychofarmaka – an-

tipsychotika lze bezpečně užít u pacientů s AN, některá dokonce mohou danou nemoc ještě prohloubit. Proto byla v tomto článku uvedena i skupina léčiv, která psychotické projevy u těchto pacientů snižují a zároveň s největší pravděpodobností nezpůsobují zhoršování v kognitivní oblasti.

Uvedena jsou též protizánětlivá léčiva a léčiva s jinými účinky, která lze charakterizovat jako neuroprotektiva. Jak je již známo, AN se nevyznačuje pouze přítomností A β (a jiných faktorů), ale je také doprovázena imunologickými reakcemi, jejichž následkem je nežádoucí neurozánět. Možná by léčiva s jinými účinky mohla být používána jako doprovodný lék, který by kromě neuroprotektive zároveň zajišťoval lepší výsledky při a po léčbě cílenějšími léky, jakými jsou např. látky odstraňující A β .

Závěr

Třetí fáze testování léčiv určených pro AN odhalila mnoho jejich nových pozitivních účinků. Na základě dosavadních výsledků je možné konstatovat, že se blíží nová éra léčby AN. Jedním z prvních příslibů je již ve Spojených státech schválené léčivo aducanumab, které u pacientů s AN vykazuje slibné účinky [63].

Grantová podpora

Podpořeno projektem Národního ústavu pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPO5107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

- World Health Organization. Dementia. [online]. Available from URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- Jarrott B. Tacrine: in vivo veritas. *Pharmacol Res* 2017; 116: 29–31. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.033.
- Franková V. Dlouhodobé podávání kognitivu u Alzheimerovy nemoci. *Psychiatr Pro Praxi* 2004; 9(4): 201–205.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Ebixa product information. [online]. Dostupné z URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebixa-epar-product-information_cs.pdf.
- European Medicines Agency. Aduhelm: Withdrawal of the marketing authorisation application. [online]. Dostupné z URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/aduhelm>.
- Biogen. EMERGE and ENGAGE topline results: two phase 3 studies to evaluate aducanumab in patients with early Alzheimer's disease. [online]. Available from URL: <https://investors.biogen.com/static-files/8e58afa4-ba37-4250-9a78-2ecfb63b1dcb>.
- Knopman DS, Jones D, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: an analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimers Dement* 2021; 17(4): 696–701. doi: 10.1002/alz.12213.
- Alzforum. Therapeutics. [online]. Available from URL: https://www.alzforum.org/therapeutics/search?fda_statuses=&target_types%5B%5D=177&therapy_type_s=&conditions%5B%5D=145&keywords-entry=&keywords=#results.
- Abbott A. Could drugs prevent Alzheimer's? These trials aim to find out. *Nature* 2022; 603(7900): 216–219. doi: 10.1038/d41586-022-00651-0.
- Salloway S, Chalkias S, Barkhof F et al. Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2022; 79(1): 13–21. doi: 10.1001/jama-neurol.2021.4161.
- Koudelková M. Praktické zkušenosti s laboratorní diagnostikou Alzheimerovy nemoci pomocí tau proteinu, fosfo-tau proteinu a beta amyloidu v likvoru. *Neurol Pro Praxi* 2009; 10(5): 290–293.
- Doležalová I, Bolčák K, Kuba R. Využití pozitronové emisní tomografie (PET) v neurologii. *Neurol Pro Praxi* 2014; 15(1): 16–21.
- Alzforum. Networking for a cure. [online]. Dostupné z URL: https://www.alzforum.org/therapeutics/search?fda_statuses%5B%5D=183&target_types=&therapy_types=&conditions=&keywords-entry=&keywords=#results.
- Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther* 2021; 13(1): 80. doi: 10.1186/s13195-021-00813-8.
- Reuters. Alzheimer's drug study yields positive results, say makers Eisai and Biogen. [online]. Dostupné z URL: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/eisai-says-alzheimers-drug-succeeds-slowing-cognitive-decline-2022-09-27/>.
- Klein G, Delmar P, Kerchner GA et al. Thirty-six-month amyloid positron emission tomography results show continued reduction in amyloid burden with subcutaneous Gantenerumab. *J Prev Alzheimers Dis* 2021; 8(1): 3–6. doi: 10.14283/jpad.2020.68.
- Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2021; 384(18): 1691–1704. doi: 10.1056/NEJMoa2100708.
- Kocis P, Tolar M, Yu J et al. Elucidating the A β 42 anti-aggregation mechanism of action of tramiprosate in Alzheimer's disease: integrating molecular analytical methods, pharmacokinetic and clinical data. *CNS Drugs* 2017; 31(6): 495–509. doi: 10.1007/s40263-017-0434-z.
- Alzheon. Apollo E4: phase 3 study to evaluate efficacy of ALZ-801 in ApoE4/4 early AD subjects. [online]. Available from URL: <https://alzheon.com/pipeline/alzheon-alz-801/>.
- Abushakra S, Porsteinsson A, Scheltens P et al. Clinical effects of tramiprosate in apoE4/4 homozygous patients with mild Alzheimer's disease suggest disease modification potential. *J Prev Alzheimers Disease* 2017; 4(3): 149–156. doi: 10.14283/jpad.2017.26.
- Alzheon. Projected readout of Alzheimer's late-stage trials. ALZ-801 (valiltramiprosate) potentially first oral disease modifying drug. [online]. Available from URL: <https://alzheon.com/?mn=Y4-NM5eemYJ-pMa0MYB-0DUVVa-smVs12mSuJ.3bLW1RNoR9oGhv46>.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Pentatop. [online]. Available from URL: https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=pentatop&data%5Bcode%5D=&data%5Bbatc_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-yes&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-no&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-def&data%5Bwith_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20.
- AZTherapies. Alzheimer's disease. A complex disease needing a multi-modal approach. [online]. Dostupné z URL: <https://aztherapies.com/our-science/alzheimers-disease/>.
- Xiao S, Chan P, Wang T et al. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther* 2021; 13(1): 62. doi: 10.1186/s13195-021-00795-7.
- Mediatly. Levetiracetam. [online]. Available from URL: <https://mediatly.co/cz/drugs?q=levetiracetam>.
- Kumar A, Maini K, Kadian R. Levetiracetam. In: Stat Pearls. [online]. Available from URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499890/>.
- Sen A, Akinola M, Tai XY et al. An investigation of Levetiracetam in Alzheimer's disease (LIAD): a double-blind, placebo-controlled, randomised crossover proof of concept study. *Trials* 2021; 22(1): 508. doi: 10.1186/s13063-021-05404-4.
- Willis BA, Sundell K, Lachno DR et al. Central pharmacodynamic activity of solanezumab in mild Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement (N Y)* 2018; 4: 652–660. doi: 10.1016/j.trci.2018.10.001.
- Honig LS, Vellas B, Woodward M et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2018; 378(4): 321–330. doi: 10.1056/NEJMoa1705971.
- Wang CY, Wang PN, Chiu MJ et al. UB-311, a novel UBITH[®] amyloid β peptide vaccine for mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* 2017; 3(2): 262–272. doi: 10.1016/j.trci.2017.03.005.
- Alzforum. 2021 – turning point for Alzheimer's research and therapy? [online]. Available from URL: <https://www.alzforum.org/news/research-news/2021-turning-point-alzheimers-research-and-therapy>.
- Ji C, Sigurdsson EM. Current status of clinical trials on Tau immunotherapies. *Drugs* 2021; 81(10): 1135–1152. doi: 10.1007/s40265-021-01546-6.
- 2021 Alzheimer's Association International Conference. [online]. Available from URL: <https://alz.confex.com/alz/2021/meetingapp.cgi/Home/0>.
- CTAD. The journal of prevention of Alzheimers disease. [online]. Available from URL: <https://www.ctad-alzheimer.com/ctad-2021-abstracts>.
- AAIC. Alzheimer's Association International Conference. [online]. Available from URL: <https://aaic.alz.org/highlights2019.asp>.
- U.S. National Library of Medicine. A Study of JNJ-63733657 in participants with early Alzheimer's disease (autonomy). [online]. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04619420?cond=JNJ-63733657&draw=2&rank=2>.
- ADPD 2021. AD/PD 2022 – advances in science and therapy. [online]. Available from URL: <https://adpd2021.kenes.com/>.
- U.S. National Library of Medicine. A study to test the efficacy, safety, and tolerability of bepranemab (UCB0107) in patients with mild cognitive impairment or mild Alzheimer's disease (AD). [online]. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04867616?cond=Bepranemab&draw=2&rank=1>.
- Eisai Global. First subject enrolled in phase II/III study of EISAI'S ANTI-MTBR TAU antibody E2814 for dominantly inherited Alzheimer's disease (DIAD), conducted by DIAN-TU. [online]. Available from URL: <https://www.eisai.com/news/2022/news202205.html>.
- AC Immune. AC immune's Alzheimer's vaccine generates potent anti-pTau antibody response in a phase 1b/2a study. [online]. Available from URL: <https://ir.acimmune.com/news-releases/news-release-details/ac-immunes-alzheimers-vaccine-generates-potent-anti-ptau>.
- Novak P, Kovacec B, Katina S et al. ADAMANT: a placebo-controlled randomized phase 2 study of AAD-vac1, an active immunotherapy against pathological tau in Alzheimer's disease. *Nat Aging* 2021; 1(6): 521–534. doi: 10.1038/s43587-021-00070-2.
- Wilcock GK, Gauthier S, Frisoni GB et al. Potential of low dose leuco-methylthionium bis(hydro-methanesulphonate) (LMTM) monotherapy for treatment of mild Alzheimer's disease: cohort analysis as modified primary outcome in a phase III clinical trial. *J Alzheimers Dis* 2018; 61(1): 435–457. doi: 10.3233/JAD-170560.

43. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Pioglitazon. [online]. Dostupné z URL: https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=pioglitazon&data%5Bcode%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpat%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B0%5D=braille-yes&data%5Bcheckbox%5D%5B1%5D=braille-no&data%5Bcheckbox%5D%5B2%5D=braille-def&data%5Bwith_adv%5D=0&data%5Blisting%5D=20&search=Vyhledat&page=1.
44. Saunders AM, Burns DK, Gottschalk WK. Reassessment of pioglitazone for Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2021; 15: 666958. doi: 10.3389/fnins.2021.666958.
45. AVANIR Pharmaceuticals. Avanir Pharmaceuticals, Inc. reports data from the second phase 3 study evaluating investigational AVP-786 for the treatment of moderate-to-severe agitation in patients with Alzheimer's dementia. [online]. Available from URL: <https://www.avanir.com/press/avanir-pharmaceuticals-inc-reports-data-second-phase-3-study-evaluating-investigational-avp>.
46. Mediatly. Aripiprazol. [online]. Available from URL: <https://mediately.co/cz/drugs?q=aripiprazol>.
47. Park SY, Shin HK, Lee WS et al. Neuroprotection by aripiprazole against β -amyloid-induced toxicity by P-CK2 α activation via inhibition of GSK-3 β . *Oncotarget* 2017; 8(66): 110380–110391. doi: 10.18632/oncotarget.22777.
48. Mediatly. Brexpiprazol. [online]. Available from URL: <https://mediately.co/cz/drugs?q=Brexipiprazol>.
49. Frampton JE. Brexpiprazole: a review in schizophrenia. *Drugs* 2019; 79(2): 189–200. doi: 10.1007/s40265-019-1052-5.
50. Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's dementia: two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020; 28(4): 383–400. doi: 10.1016/j.jagp.2019.09.009.
51. Mediatly. Citalopram. [online]. Available from URL: <https://mediately.co/cz/drugs?q=citalopram>.
52. Klaassens BL, van Gerven JMA, Klaassen ES et al. Cholinergic and serotonergic modulation of resting state functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2019; 199: 143–152. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.05.044.
53. Mediatly. Guanfacin. [online]. Available from URL: <https://mediately.co/cz/drugs?q=Guanfacin>.
54. Jäkälä P, Riekkinen M, Sirviö J et al. Guanfacine, but not clonidine, improves planning and working memory performance in humans. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(5): 460–470. doi: 10.1016/S0893-133X(98)00127-4.
55. Barcelos NM, Van Ness PH, Wagner AF et al. Guanfacine treatment for prefrontal cognitive dysfunction in older participants: a randomized clinical trial. *Neurobiol Aging* 2018; 70: 117–124. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.033.
56. Cooper D, Gupta V. Lumateperone. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022.
57. Cummings J, Ballard C, Tariot P et al. Pimavanserin: potential treatment for dementia-related psychosis. *J Prev Alzheimers Dis* 2018; 5(4): 253–258. doi: 10.14283/jpad.2018.29.
58. Gugliandolo A, Chiricosta L, Silvestro S et al. α -tocopherol modulates non-amyloidogenic pathway and autophagy in an in vitro model of Alzheimer's disease: a transcriptional study. *Brain Sci* 2019; 9(8): 196. doi: 10.3390/brainsci9080196.
59. Mediatly. Vitamin E ZENTIVA. [online]. Dostupné z URL: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=P1172584.pdf&type=pil&as=vitamin-e-zentiva-pil>.
60. Li T, Martin E, Abada YS et al. Effects of chronic masitinib treatment in APP^{swe}/PSEN1^{dE9} transgenic mice modeling Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2020; 76(4): 1339–1345. doi: 10.3233/JAD-200466.
61. Mediatly. Semaglutid. [online]. Available from URL: <https://mediately.co/cz/drugs?q=semaglutid>.
62. Chang YF, Zhang D, Hu WM et al. Semaglutide-mediated protection against A β correlated with enhancement of autophagy and inhibition of apoptosis. *J Clin Neurosci* 2020; 81: 234–239. doi: 10.1016/j.jocn.2020.09.054.
63. Avgerinos KI, Ferrucci L, Kapogiannis D. Effects of monoclonal antibodies against amyloid- β on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: a systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2021; 68: 101339. doi: 10.1016/j.arr.2021.101339.

36.

ČESKÝ A SLOVENSKÝ NEUROLOGICKÝ SJEZD

29.11.–1.12.
2023

Aldis
Hradec Králové

www.mhconsulting.cz