

Immunoterapia w chorobie Alzheimera – nowe leczenie, stare problemy

Immunotherapy in Alzheimer's disease – new treatment, old problems

Platforma Badań Chorób Rzadkich i Cywilizacyjnych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa, Polska
Adres do korespondencji: Anna Barczak, Platforma Badań Chorób Rzadkich i Cywilizacyjnych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk,
ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa, e-mail: ankabarczak@gmail.com

ORCID iD

Anna Barczak  <https://orcid.org/0000-0002-8044-7368>

Streszczenie

Choroba Alzheimera to jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny. Pomimo usilnych poszukiwań i licznych badań klinicznych w Europie nadal nie ma zarejestrowanego leczenia przyczynowego, chociaż taka forma farmakoterapii jest już dostępna w Stanach Zjednoczonych (adukanumab i lekanemab). Pozytywne rezultaty badań klinicznych nad immunoterapią w chorobie Alzheimera, zarówno zakończonych, jak i nadal trwających, dają nadzieję na znalezienie bezpiecznych substancji, które hamowałyby rozwój choroby (czekający na rejestrację donanemab czy będący w fazie badań remternetug). Niepowodzenia w rejestracji leków w Europie mają swoje źródła w braku zauważalnych korzyści i mimo wszystko dość poważnych działaniach ubocznych. Innymi problemami są wysokie koszty terapii oraz brak przeszkolonego personelu i łatwo dostępnych ośrodków, w których można podać lek i monitorować stan pacjenta z użyciem rezonansu magnetycznego. Stary, wciąż nierozwiązany problem stanowi wczesna diagnoza choroby Alzheimera – jeszcze przed rozwojem objawów otępienia, jako że immunoterapia jest przeznaczona tylko dla takich pacjentów. Powszechnie dostępne i przydatne kryteria i wytyczne diagnostyczne nadal nie rozwiązały problemu zbyt późnej diagnozy u większości chorych. Wiele danych wskazuje na skuteczność działań profilaktycznych, a kontrola czynników ryzyka może znacznie zmniejszyć liczbę pacjentów. Ponadto kluczowe jest stworzenie zintegrowanego systemu zdolnego do odpowiedniej opieki nad szybko rosnącą grupą pacjentów. Niestety, powszechny dostęp do specjalistycznych ośrodków diagnostycznych oraz sieci wsparcia szeroko rozumianej opieki nad chorymi po diagnozie i opiekunami pozostaje kwestią odległej przyszłości.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, diagnoza, otępienie, leczenie przyczynowe, immunoterapia

Abstract

Alzheimer's disease is one of the major challenges of modern medicine. Despite strenuous research and numerous clinical trials, no registered causal treatment exists in Europe; however, such pharmacotherapy is already available in the United States (aducanumab and lecanemab). Positive results of immunotherapy clinical trials in Alzheimer's disease, both completed and still ongoing, give hope for finding safe substances that would effectively inhibit the development of Alzheimer's disease (donanemab pending registration or remternetug in the research phase). Failures in the registration of medicines in Europe have their roots in the lack of noticeable therapeutic benefits and, despite everything, relatively serious adverse effects. The high cost of this therapy as well as the lack of trained personnel and easily accessible centres, where the drug could be administered and patient's condition could be monitored using magnetic resonance imaging, is another problem. Early diagnosis of patients with Alzheimer's disease before the onset of symptoms of dementia is an old, still unsolved challenge as immunotherapy is designed only for these patients. Widely applicable diagnostic criteria and guidelines have still not solved the problem of late diagnosis in most patients. A large body of evidence indicates that the efficacy of preventive measures and the control of risk factors can significantly reduce the number of patients. Creating an integrated system to adequately care for the rapidly growing number of patients is crucial. Unfortunately, access to specialist diagnostic centres and support networks for the broadly understood post-diagnosis care for patients and their carers is still a matter of the distant future.

Keywords: Alzheimer's disease, diagnosis, dementia, causative treatment, immunotherapy

WPROWADZENIE

Choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease, AD*) jest najczęstszą przyczyną otępienia na świecie. W Unii Europejskiej na AD choruje 1,7% populacji, w Polsce szacunki wskazują na 415 tys. chorujących kobiet i 170 tys. mężczyzn. Problem dotyczy głównie osób starszych, jako że ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem. AD występuje u 1% populacji przed 65. rokiem życia i aż u 5% w grupie między 65. a 70. rokiem życia. Później odsetek chorych podwaja się wraz ze wzrostem wieku o każde 5 lat i już 20% populacji w wieku 75–85 lat ma AD (Barcikowska *et al.*, 2022). Z powodu starzenia się populacji i szybkiego wzrostu liczby osób powyżej 80. roku życia liczba pacjentów dotkniętych AD będzie się zwiększać. Stworzenie systemu zdolnego do skutecznej opieki nad lawinowo rosnącą liczbą pacjentów jest zatem koniecznością – i wymaga sprostania wyzwaniom związanym z diagnostyką, prewencją, farmakoterapią i opieką nad chorymi.

LECZENIE PRZYCZYNOWE

Dostępne na naszym rynku leki stosowane w otępieniu spowodowanym AD nie są lekami przyczynowymi, a wyniki większości badań klinicznych z minionych 20 lat okazały się negatywne w trzeciej fazie. Obecnie testowanych jest około 140 leków alzheimerowskich, z których 78% ma na celu spowolnienie postępu choroby. AD jest prawdziwym wyzwaniem dla przemysłu farmaceutycznego. Pomimo doniesień z kilku ostatnich lat o sukcesach wybranych substancji o działaniu immunoterapeutycznym, które mogą usuwać beta-amyloid z mózgu i spowalniać progresję AD, w Europie nadal nie dopuszczono żadnego leku przyczynowego. Pierwszy zarejestrowany w USA lek o takim działaniu, czyli adukanumab, w 2022 roku został wycofany z procesu rejestracji w Europie przez producenta. Wynikało to głównie z wątpliwości, które Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) zgłosiła w grudniu 2021 roku, dotyczących braku korzyści z przyjmowania adukanumabu względem ryzyka stosowania leku (Mahase, 2021). Ponowne przeanalizowanie wyników badań przez firmę Biogen nie rozwiało obaw ekspertów. Adukanumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym należącym do klasy IgG1, wykazującym wysokie powinowactwo do agregatów beta-amyloidu (rozpuszczalnych oligomerów i nierozpuszczalnych fibryli) w parenchymie i naczyniach krwionośnych. Reakcja przeciwciała z beta-amyloidem prowadzi do aktywacji mikrogleju oraz fagocytozy amyloidu zlokalizowanego i uwalnianego z blaszek (Wojcieszak, 2023). Obiecującą substancją jest lekanemab (zarejestrowany w USA i sprzedawany pod nazwą Leqembi) – lek immunoterapeutyczny podawany przez kroplówkę dożylną, opracowany przez firmy farmaceutyczne Eisai i Biogen, przeznaczony dla osób z alzheimerowskimi łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (*mild cognitive impairment due to AD, MCI due to AD*) i w łagodnym stadium otępienia w AD. Lekanemab to przeciwciało

monoklonalne mAb158, które z wysoką selektywnością wiąże się z rozpuszczalnymi oligomerami i protofibrilami oraz – z mniejszym powinowactwem – z nierozpuszczalnymi fibrylami beta-amyloidu, natomiast nie wykazuje istotnego powinowactwa do monomerów (Wojcieszak, 2023).

Badanie kliniczne trzeciej fazy Clarity AD, obejmujące w sumie 1795 pacjentów (898 przyjmujących lekanemab i 897 – placebo) z podobnym zaawansowaniem klinicznym zaburzeń poznawczych, wykazało nieznaczną, ale istotną statystycznie korzyść na rzecz substancji aktywnej w spowalnianiu postępu AD, co obserwowano w skalach oceniających zarówno funkcje poznawcze, jak i wykonywanie złożonych czynności dnia codziennego. W subbadaniu z udziałem 698 chorych wykazano większą redukcję złogów beta-amyloidu w mózgu u osób przyjmujących lekanemab. Do najczęstszych działań niepożądanych lekanemabu należą nieprawidłowości obrazowania związane z amyloidem (*amyloid-related imaging abnormalities, ARIA*). W postaci krwawienia występowały one u 17,3% pacjentów otrzymujących lekanemab i u 9% w grupie placebo, z kolei w postaci obrzęku mózgu – odpowiednio u 12,6% i 1,7%. Ponadto uczestnicy zgłaszali bóle głowy (11,1% osób z grupy lekanemabu i 8,1% z grupy placebo) oraz upadki (odpowiednio 10,4% i 9,6%). W większości przypadków ARIA w postaci obrzęku mózgu były łagodne do umiarkowanych (91%), miały charakter bezobjawowy (78%), pojawiały się w pierwszych 3 miesiącach leczenia (71%) i ustępowały w ciągu 4 miesięcy po wykryciu (81%). Łącznie 2,8% uczestników w grupie leczonej lekanemabem miało objawowe ARIA w postaci obrzęku mózgu, a raportowanymi objawami były ból głowy, zaburzenia widzenia i splątanie. Częstość izolowanego ARIA w postaci krwawienia wynosiła 8,9% w grupie lekanemabu i 7,8% w grupie placebo, najczęstszym objawem były zawroty głowy. Pomimo istotnej częstości zdarzeń niepożądanych wykazano, że lekanemab spowalnia postępowanie *MCI due to AD* i łagodnego stadium otępienia w AD o 27% (van Dyck *et al.*, 2023). W tak zdefiniowanej populacji pacjentów lek został zatwierdzony w USA przez Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) w lipcu 2023 roku. W maju 2023 roku firma Eisai złożyła wniosek o zatwierdzenie przez brytyjskie organy regulacyjne, a decyzja ma zapaść w roku 2024.

Chociaż wyniki badań nad lekanemabem okazały się istotne statystycznie, to podobnie jak w przypadku poprzednich leków pojawia się mnóstwo wątpliwości lekarzy, że wpływ leku na chorobę może nie być wystarczająco znaczący klinicznie. Niewielkie różnice bezwzględne uzyskane w badaniu klinicznym w skalach oceniających funkcje poznawcze i codzienną samodzielność badanych osób sugerują rozczarujący dla pacjentów i opiekunów wpływ leku – szczególnie w kontekście ryzyka obrzęku mózgu i prawdopodobnie wysokiej ceny lekanemabu. EMA dokonuje obecnie przeglądu danych dotyczących leku, przedstawiciele agencji odmówili komentarza na temat trwającego procesu.

Jedną z najnowszych substancji o działaniu immunoterapeutycznym w AD jest donanemab. Niedawno przedstawiono

wyniki dużego badania TRAILBLAZER-ALZ 2, obejmującego 1182 pacjentów z potwierdzoną obecnością beta-amyloidu w mózgu oraz nieznacznymi problemami z pamięcią i myśleniem (*MCI due to AD* i łagodne stadium otępienia w AD). Pierwsze wyniki pokazały, że zastosowanie leku prowadzi do usunięcia beta-amyloidu z mózgu i może spowodować utratę pamięci i umiejętności myślenia. Po 18 miesiącach terapia donanemabem znacznie spowolniła postęp kliniczny AD. Ocena codziennego funkcjonowania wykazała 22-procentowe ograniczenie spadku sprawności u wszystkich uczestników otrzymujących donanemab w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. W grupie donanemabu obserwowano 40-procentowe spowolnienie spadku sprawności w codziennych czynnościach: prowadzeniu samochodu, zajmowaniu się hobby czy zarządzaniu finansami. U pacjentów na wcześniejszym etapie AD wykazano 35-procentową redukcję progresji stanu klinicznego w stosunku do osób z bardziej zaawansowaną AD. Niezależnie od wyjściowego stadium choroby – klinicznego lub patologicznego – leczenie donanemabem przyniosło korzyści poznawcze i funkcjonalne w porównaniu z placebo (Sims *et al.*, 2023).

Obecnie prowadzonych jest kilka innych badań z donanemabem. Protokół TRAILBLAZER-ALZ 3 ocenia, czy lek może opóźnić rozwój AD lub mu zapobiec. W badaniu TRAILBLAZER-ALZ 4 porównuje się donanemab z adukanumabem, aktualnie zatwierdzonym do leczenia AD tylko w USA. Producent złożył wnioski o rejestrację donanemabu w Europie.

Chociaż zarówno donanemab, jak i lekanemab są immunoterapeutykami celowanymi w białko amyloidowe, wiążą to białko na różnych etapach jego gromadzenia się w mózgu. Lekanemab wiąże amyloid, gdy zaczyna on tworzyć włókna, podczas gdy donanemab wiąże się z amyloidem na etapie agregacji włókien. Może to częściowo tłumaczyć różnicę w skuteczności obu leków w spowalnianiu choroby.

Trzecim z obiecujących leków immunoterapeutycznych opóźniających postęp AD jest remternetug, wytwarzany przez Eli Lilly (producenta donanemabu). To substancja przeznaczona dla pacjentów z alzheimerowskimi łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i w łagodnym stadium otępienia w AD. Lek został opisany jako immunoterapia drugiej generacji, ponieważ jest ukierunkowany na ten sam rodzaj amyloidu co donanemab, z niewielką modyfikacją mającą poprawiać skuteczność. Różnicę stanowi sposób podawania. Lekanemab i donanemab są podawane przez kroplówkę dożylną – co wymaga od pacjentów uczestnictwa w sesjach w klinice, mogących trwać do godziny. Badanie z użyciem remternetugu porównuje tę metodę z zastrzykami podskórnymi. Oczekuje się, iż przyniesie to wzrost skuteczności i ograniczy niekorzystne skutki obserwowane w przypadku innych leków immunoterapeutycznych. Celem jest również opracowanie bardziej praktycznego sposobu przyjmowania leku – podobnego do penów z insuliną stosowanych w cukrzycy.

W listopadzie 2018 roku firma Eli Lilly przetestowała remternetug w małym badaniu pierwszej fazy, podając lek

36 zdrowym uczestnikom, aby sprawdzić, czy dostaje się on do krwiobiegu i czy jest bezpieczny. Wyniki nie zostały opublikowane, ale w lipcu 2020 roku rozpoczęto drugie badanie eksploracyjne w celu sprawdzenia bezpieczeństwa remternetugu u osób w łagodnej do umiarkowanej fazie otępienia w AD. Proces ma się zakończyć w styczniu 2024 roku (Jin, 2023).

W sierpniu 2022 roku rozpoczęło się badanie trzeciej fazy – TRAILRUNNER-ALZ 1. Celami są analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania remternetugu w większej grupie osób z *MCI due to AD* i w łagodnym stadium otępienia w AD oraz porównanie dwóch metod podawania leku. Zakończenie badania zaplanowano na 2025 roku.

DIAGNOSTYKA CHOROBY ALZHEIMERA I OPIEKA NAD PACJENTEM

Do istotnych kwestii podnoszonych przez europejskich naukowców należy wczesna diagnostyka AD. Leczenie zrejestrowane w USA jest przeznaczone dla pacjentów z alzheimerowskimi łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Postulaty szerokiego dostępu do leczenia przyczynowego dla wszystkich pacjentów z otępieniem w AD, szczególnie często formułowane przez organizacje pacjentów i opiekunów, wynikają przeważnie z wyczerpania wieloletnimi zmaganiem z chorobą i z oczekiwania, że lek w cudowny sposób cofnie lub zatrzyma objawy. Trzeba więc jasno stwierdzić, iż leczenie przyczynowe dla chorych z zaawansowanym otępieniem w przebiegu AD nie zostało dotąd zarejestrowane.

Podstawową barierą w podejmowaniu skutecznego leczenia AD jest zbyt późno ustalane rozpoznanie. Wczesna diagnostyka AD to jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny (Barczak, 2022). Chociaż najnowsze wytyczne i kryteria diagnostyczne AD (McKhann *et al.*, 2011) są upowszechniane od ponad dekady, czas oczekiwania na uzyskanie rozpoznania i leczenia AD w krajach skandynawskich wynosi około 2,5 roku (Helvik *et al.*, 2018), a w przypadku AD o wczesnym początku (przed 65. rokiem życia) – aż 5,5 roku (Kvello-Alme *et al.*, 2021).

Wśród przyczyn obecnego stanu rzeczy trzeba niewątpliwie wymienić brak powszechnej świadomości i wiedzy o AD (Barczak, 2019). Dane zawarte w „World Alzheimer Report” z 2021 roku wskazują na konieczność edukacji na temat diagnozowania i leczenia otępień w uniwersytetach medycznych i w ramach wszystkich specjalności lekarskich. Brak wiedzy, kompetencji, szkoleń, umiejętności i doświadczenia oraz bardzo powszechne negatywne nastawienie lekarzy do rozpoznawania otępień istotnie utrudniają uzyskanie szybkiej diagnozy. Zarówno lekarze podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), jak i specjaliści na całym świecie (również w naszym kraju) przyjmują zazwyczaj kilku pacjentów na godzinę, a rozpoznanie AD w ciągu 10 minut jest niemożliwe. Powszechny problem stanowi także niewspółmiernie niska wycena procedur medycznych (konsultacji lekarskich, badania neuropsychologicznego itp.), która czyni diagnozę

AD i opiekę ambulatoryjną nad pacjentem nieopłacalnymi (Wimo, 2021). Część badań dodatkowych, niezbędnych zwłaszcza do rozpoznania wczesnego etapu procesu otępiennego lub atypowych prezentacji AD, nie jest dostępna ambulatoryjnie (badanie neuropsychologiczne). Ponadto najbliższy ośrodek wykonujący dane badanie znajduje się niekiedy kilkaset kilometrów od miejsca zamieszkania pacjenta.

Chociaż opracowano plany i strategie poprawy diagnostyki AD i opieki nad chorymi z AD w Polsce (powstanie poradni chorób otępiennych oraz centrów kompleksowej diagnostyki i leczenia chorób otępiennych z dostępem do pracowni badań obrazowych strukturalnych i funkcjonalnych, a także możliwością wykonania badań płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną biomarkerów patologii alzheimerowskiej i badań genetycznych w kierunku rodzinnej postaci AD), realizacja przyjętych założeń wydaje się bardzo odległa. Problemem są przede wszystkim braki kadrowe i ograniczone nakłady finansowe na opiekę zdrowotną. Inną trudność to brak optymalnego modelu, który uwzględniłby skoordynowaną pracę lekarzy POZ i specjalistów (neurologów, psychiatrów, geriatrów) oraz innych pracowników ochrony zdrowia z doświadczeniem w rozpoznawaniu otępień (Gałązka-Sobotka *et al.*, 2021).

Aktualny roczny koszt leczenia lekanemabem w USA to 26 500 dolarów. Przepuszcza się, że większość krajów Europy wynegocjuje niższą cenę, mimo to dla niemal wszystkich pacjentów w Polsce będzie ona niemożliwa do zaakceptowania.

Wspomniany już problem wczesnej diagnozy implikuje zwiększenie ilości i dostępności sprzętu. Dotyczy to głównie miejsc, gdzie będą wykonywane nakłucia lędźwiowe i ocena neuroobrazowa z wykorzystaniem nowoczesnych metod neuroobrazowania, oraz laboratoriów analizujących płyn mózgowo-rdzeniowy pod kątem profilu biomarkerów typowego dla AD.

W badaniu z 2019 roku oszacowano, że w pierwszym roku, w którym wykonanych zostanie dodatkowo 100 000 testów z płynu mózgowo-rdzeniowego dla *MCI due to AD*, w samej tylko Wielkiej Brytanii koszty – obejmujące szkolenie dla pielęgniarek – wyniosą 63,3 miliona funtów (79,6 miliona dolarów). Wysokie nakłady wynikają z konieczności udziału przeszkolonego personelu w podaniu leku (kroplówka dożylna) i oceny skanów rezonansu magnetycznego pod kątem obecności ARIA (Wittenberg *et al.*, 2019). Warto podkreślić, iż są to wyliczenia sprzed pandemii COVID-19, która znacznie ograniczyła zasoby opieki zdrowotnej w całej Europie. Brak wykwalifikowanego personelu jest powszechnym zjawiskiem, a zwiększenie liczby kandydatów przyjmowanych na studia medyczne nie rozwiąże problemu w ciągu najbliższej dekady.

W OCZEKIWANIU NA LECZENIE – PREWENCJA CHOROBY ALZHEIMERA

Pomimo braku zarejestrowanego w Europie leku przyczynowego konieczne i możliwe jest odrzucanie pojawienia się

objawów otępienia w AD. Zapobieganie rozwojowi 12 modyfikowalnych czynników – którymi są: niska edukacja, nadciśnienie, niedosłuch, palenie tytoniu, otyłość, cukrzyca, depresja, brak aktywności fizycznej, brak kontaktów społecznych, nadmierne spożycie alkoholu, urazy mózgu i zanieczyszczenie powietrza – może opóźnić rozwój otępienia o 40% (Livingston *et al.*, 2020).

Wyniki badań niestety nie potwierdzają skuteczności dostępnego obecnie objawowego leczenia farmakologicznego u osób z *MCI due to AD*. Wykazano natomiast skuteczność metod niefarmakologicznych, głównie treningów funkcji poznawczych i edukacji zdrowotnej dotyczącej ww. modyfikowalnych czynników ryzyka, w odrzucaniu konwersji MCI do otępienia (Gabryelewicz i Barcikowska, 2021). Większość pacjentów intensyfikuje działania prozdrowotne w momencie otrzymania diagnozy MCI lub początku otępienia, lecz profilaktyka powinna nam towarzyszyć już od wczesnych lat życia. Prozdrowotne wzorce aktywności fizycznej i odżywiania kształtują się najczęściej w domu rodzinnym. Generalnie zaleca się utrzymywanie aktywności poznawczej, fizycznej i społecznej w wieku średnim i późniejszym, chociaż istnieje niewiele dowodów na to, by jakkolwiek konkretna aktywność chroniła przed rozwojem otępienia (Barczak, 2014). Istotnym i coraz częściej podkreślanym problemem związanym z prewencją otępienia jest utrata słuchu w wieku średnim, mogąca wpływać na spadek aktywności poznawczej i społecznej – dlatego duże znaczenie ma korzystanie z aparatów słuchowych. Aktywny tryb życia, poprzez zmniejszenie ryzyka otyłości, cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego, wpływa na odroczenie objawów otępienia. Choć zmiana stylu życia i przyzwyczajzeń jest trudna, a niektóre środki prewencyjne nie wpływają bezpośrednio na poprawę stanu poznawczego, co zniechęca pacjentów do kontynuowania starań, wyniki coraz liczniejszych badań wskazują, że opisane wyżej metody mają ogromny potencjał zmniejszania ryzyka otępienia w przebiegu AD (Livingston *et al.*, 2020).

PODSUMOWANIE

Choroba Alzheimer jako najczęstsza przyczyna otępień należy do największych problemów diagnostycznych i terapeutycznych we współczesnym świecie i starzejącym się społeczeństwie. Nadal jest to ogromne wyzwanie zarówno dla pacjentów wraz z rodzinami, jak i dla lekarzy czy naukowców poszukających skutecznej diagnozy i terapii. Liczba osób z AD będzie niewątpliwie rosła, konieczne jest zatem stworzenie centrów wysokospecjalistycznej opieki, opartej na nowoczesnej i sprawnie funkcjonującej infrastrukturze zdrowotnej, o wysokiej przepustowości, z uwzględnieniem aktualnych i przyszłych potrzeb epidemiologicznych i badawczo-diagnostycznych.

Niezbędne są ponadto przygotowanie kampanii uświadamiających społeczeństwu, czym jest AD, oraz zintensyfikowanie edukacji nie tylko wśród pracowników ochrony zdrowia. Polityka, która wdroży odpowiednie zmiany –

potrzebne do stworzenia programów rozszerzających dostępność diagnostyki i wspomagających systemy wsparcia dla opiekunów – jest konieczna, a potrzeby są palące. Nowe leki immunoterapeutyczne to niewątpliwie ważne ogniwo w procesie opracowywania leczenia przyczynowego, które będzie łatwo dostępne dla wszystkich pacjentów z AD, bezpieczne i skuteczne.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; gromadzenie i/lub zestawianie danych; analiza i interpretacja danych; napisanie artykułu; krytyczne zrecenzowanie artykułu; zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: AB.

Piśmiennictwo

- Barcikowska M, Barczak A, Gabryelewicz T et al.: NFZ o zdrowiu. Choroba Alzheimera i choroby pokrewne. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji, Warszawa 2022.
- Barczak A: Błędy w rozpoznawaniu i leczeniu otępień. *Psych Dypl* 2019; 06: 0461.
- Barczak A: Choroba Alzheimera współcześnie – nowe wyzwania dla medycyny? *Psych Dypl* 2022; 06.
- Barczak A: Wykształcenie, aktywność umysłowa i socjalna jako czynniki protekcyjne otępienia. *Aktualn Neurol* 2014; 14: 161–166.
- van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P et al.: Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 9–21.
- Gabryelewicz T, Barcikowska M: Przedotępienne fazy choroby Alzheimera. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień*. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2021: 51–58.
- Gałązka-Sobotka M, Gierczyński J, Drapała A et al.: Stan polskiej neurologii i kierunki jej rozwoju w perspektywie do 2030 r. *Uczelnia Łazarskiego, Warszawa* 2021.
- Jin Y: Safety and amyloid plaque reduction effects of remternetug in patients with Alzheimer's disease: interim analysis from a phase 1 study. Presented at: International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD); March 28 – April 1, 2023; Gothenburg, Sweden.
- Helvik AS, Engedal K, Šaltytė Benth J et al.: Time from symptom debut to dementia assessment by the specialist healthcare service in Norway. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2018; 8: 117–127.
- Kvello-Alme M, Bråthen G, White LR et al.: Time to diagnosis in young onset Alzheimer's disease: a population-based study from central Norway. *J Alzheimers Dis* 2021; 82: 965–974.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A et al.: Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396: 413–446.
- Mahase E: Aducanumab: European agency rejects Alzheimer's drug over efficacy and safety concerns. *BMJ* 2021; 375: n3127.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263–269.
- Sims JR, Zimmer JA, Evans CD et al.: TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators: Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 330: 512–527.
- Wimo A: New challenges and opportunities in the diagnosis of dementia. In: Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA et al.: *World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia*. Alzheimer's Disease International, London 2021: 306–308.
- Wittenberg R, Knapp M, Karagiannidou M et al.: Economic impacts of introducing diagnostics for mild cognitive impairment Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement (N Y)* 2019; 5: 382–387.
- Wojcieszak J: Adukanumab i lekanemab – dwa nowe przeciwciała przeciw patologicznym formom amyloidu beta w terapii choroby Alzheimera. *Farm Pol* 2023; 79: 21–31.