

van hypercapnisch respiratoir falen.

- Het is belangrijk dat bij een acuut zieke persoon de behandelende arts het medisch urgentieteam informeert over de aanwezigheid van risicofactoren voor of anteceden-

ten van hypercapnisch respiratoir falen.

Dit is immers van belang in verband met de streefwaarden voor de zuurstofsaturatie (zie hoger) en in verband met bepaling van de bloedgassen.

DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER: DE UITDAGINGEN VOOR HET ONTWIKKELEN VAN ECHT DOELTREFFENDE GENEESMIDDELEN BLIJVEN GROOT

Het gunstig effect van de huidige beschikbare geneesmiddelen gebruikt bij de ziekte van Alzheimer (cholinesterase-inhibitoren, memantine) is beperkt. Nieuw ontwikkelde geneesmiddelen zoals deze gericht tegen het eiwit amyloïd- β hebben in klinische studies bij patiënten met ziekte van Alzheimer teleurstellende resultaten opgeleverd. Het geneesmiddelenonderzoek richt zich momenteel eerder op patiënten in het prodromale of presymptomatisch stadium van de ziekte van Alzheimer. Dit brengt nieuwe uitdagingen met zich mee, o.a. in verband met de voorspellende waarde van biomarkers, de kostprijs en de mogelijkheid van extrapolatie naar de *real life*-populatie van bejaarde patiënten bij wie de etiologie van dementie waarschijnlijk multifactorieel is.

Het gunstig effect van de huidige geneesmiddelen gebruikt bij patiënten met ziekte van Alzheimer is onduidelijk en beperkt. Voor de cholinesterase-inhibitoren (donepezil, galantamine en rivastigmine) en voor memantine (een NMDA-glutamaatreceptorantagonist) wordt een beperkte, tijdelijke winst op de cognitieve functies vastgesteld bij een minderheid van de patiënten, maar het is onvoorspelbaar welke patiënten gunstig op de behandeling zullen reageren. Er dient daarenboven rekening gehouden te worden met frequente ongewenste effecten, en er zijn nog onvoldoende betrouwbare gegevens over het effect van deze middelen op mortaliteit of op tijd tot opname in een instelling; ook de recent gepubliceerde bevinding uit de DOMINO-AD-studie waaruit bleek dat stoppen van donepezil, in vergelijking met voortzetten ervan,

de kans op institutionalisering verhoogde in het eerste jaar na stoppen (maar niet in de drie daaropvolgende jaren van de studie-follow-up), geeft daaromtrent geen uitsluitsel. Voor *Ginkgo biloba* bestaat onvoldoende evidentie over de werkzaamheid. Voor geen van deze geneesmiddelen is aangetoond dat ze het verloop van de ziekte van Alzheimer gunstig beïnvloeden.

De uitdagingen in verband met de behandeling van patiënten met de ziekte van Alzheimer blijven dan ook zeer groot.

Middelen tegen amyloïd- β en tau

De laatste jaren heeft men het onderzoek gericht op geneesmiddelen waarvan men hoopt dat ze het neurodegeneratieve proces kunnen vertragen. In dat verband zijn geneesmiddelen ontwikkeld, gericht op

twee eiwitten die op abnormale wijze worden gevormd en afgezet in de hersenen van patiënten met ziekte van Alzheimer: (1) amyloid- β ($A\beta$), het belangrijkste bestanddeel van de zogenaamde “seniele plaques”, en geproduceerd uit het transmembranair eiwit “*amyloid precursor protein*” door β - en gamma-secretase-enzymen, en (2) gehyperfosforyleerd tau, gevormd uit tau, een eiwit dat de microtubulen stabiliseert. Deze eiwitten worden als “biomarkers” gebruikt in klinische studies, o.a. om patiënten te selecteren, of als surrogaateindpunt om het effect van geneesmiddelen te meten.

Meerdere anti-amyloid- β -geneesmiddelen zijn ontwikkeld, bv. β - en gamma-secretase-modulatoren (o.a. semagacestat, tarenflurbil), en monoklonale $A\beta$ -antilichamen (o.a. bapineuzumab, solanezumab). Een aantal geneesmiddelen zijn onderzocht in goed opgestelde, grootschalige fase III-studies bij patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer, maar de resultaten op klinische eindpunten waren telkens teleurstellend: er was geen cognitieve verbetering ondanks beïnvloeding van de biomarkers, en er waren met de monoklonale $A\beta$ -antilichamen potentieel ernstige ongewenste effecten (o.a. hersenoedeem en microbloedingen). Ook met de anti-tau geneesmiddelen zijn de resultaten van klinische studies teleurstellend.

Huidige onderzoeksgebieden en uitdagingen voor de toekomst

De huidige hypothese is dat anti-amyloid- β -behandelingen geen meerwaarde meer hebben eens de dementie is opgetreden: amyloid- β -afzetting begint immers

al 10 tot 15 jaar vóór het optreden van de cognitieve veranderingen. Studies met geneesmiddelen gericht tegen amyloid- β focussen zich daarom momenteel op patiënten in de prodromale fase (d.w.z. milde cognitieve disfunctie in de afwezigheid van dementie, en met of zonder positieve biomarkers) of presymptomatische fase (d.w.z. intact cognitief vermogen in associatie met amyloid-depositie of gekende genetische predispositie) van ziekte van Alzheimer. Meerdere studies zijn lopende. Indien deze studies gunstige resultaten zouden tonen, zullen zich nieuwe problemen stellen. Zo bijvoorbeeld is het selecteren van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling, niet evident; het blijft afwachten of biomarkers de evolutie van de ziekte zullen kunnen voorspellen, en of een effect op biomarkers zich zal vertalen in een klinische verbetering. De vraag zal rijzen hoe men de resultaten zal kunnen extrapoleren naar de *real life* populatie van oudere patiënten met meerdere comorbiditeiten, bij wie de etiologie van dementie waarschijnlijk multifactorieel is. Ook moet men zich afvragen hoe men de stijging in de uitgaven in de gezondheidszorg zal beheersen die het gevolg zijn van het preventief behandelen van een omvangrijke populatie.

Nota: de referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.