REDACTIONEEL

Alzheimer en amyloïd; doorbraak of impasse?

F.R.J. VERHEY

De verwachtingen waren hooggespannen voor de grote tweejaarlijkse International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD) te Chicago deze zomer, waar de resultaten bekendgemaakt zouden worden van verschillende grote fase 3-onderzoeken die zich richtten op nieuwe *disease modifying* aangrijpingspunten. Sinds meer dan tien jaar is de overheersende hypothese dat de vorming van bèta-amyloïd een cruciale toxische rol speelt bij de ziekte van Alzheimer, en het opruimen hiervan zou het beloop van de ziekte dus gunstig kunnen beïnvloeden.

Des te groter was evenwel de teleurstelling. Het antiamyloïdmiddel Flurizan, dat in eerder fase 2-onderzoek bescheiden effecten liet zien, bleek op geen enkele wijze effect te hebben in een groots opgezette trial, waaraan 1600 patiënten uit 133 instellingen meededen.

Dezelfde teleurstelling ontstond eerder dit jaar al rond het eveneens amyloïdreducerende middel tramiprosaat. Het middel zet nu zijn leven onder de opgewekte naam 'Vivimind' voort als *nutriceutical* (medische voeding), niet meer bedoeld voor patiënten met de ziekte van Alzheimer, maar voor mensen die bang zijn deze ziekte te krijgen – iedereen dus eigenlijk.

Een derde onderzoek naar de effecten van monoklonale antilichamen die het bèta-amyloïd uit de hersenen verwijderen (bapineuzumab) viel eveneens negatief uit: na 18 maanden behandeling bij 234 patiënten met de ziekte van Alzheimer werden geen significante positieve effecten waargenomen op de primaire effectmaat de '*Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS), een veelgebruikte schaal bij klinisch geneesmiddelenonderzoek bij de ziekte van Alzheimer. Niettemin was de toon van de persverklaring die de makers van bapineuzumab afgaven optimistisch: '*Elan and Wyeth announce encouraging top-line results*' was de kop, op grond van een wat gunstiger posthocanalyse in een subgroep (degenen die het gen voor apolipoproteïne E4, het APOE4-gen, niet bezaten). Na de persverklaring die enkele weken voor de conferentie werd afgegeven, stegen de aandelen van Wyeth, maar ze daalden na de ICAD dramatisch. Critici wijzen erop dat de eenvoudige en daardoor aantrekkelijke amyloïdhypothese waarschijnlijk te simpel is. Terug bij af?

Bijstelling klassieke idee Het nieuws van de drie negatieve fase 3-studies op de ICAD maakt een aantal aspecten duidelijk. Allereerst voldoen de té algemene opvattingen over de ziekte van Alzheimer, zoals die vaak op dergelijke congressen te horen zijn, niet. Het klassieke idee van één ziekte-entiteit, met één pathologisch substraat (bijvoorbeeld vorming van bèta-amyloïd) en dus één behandeling (opruimen daarvan) is aantoonbaar onjuist (Verhey 2004; www.unimaas.nl, doorklikken op 'pers', 'oraties en redes', 2002).

Met het toenemen van de leeftijd is er een sterke toename van de kans op de ziekte van Alzheimer: iedere vijf jaar ouder gaat gepaard met een verdubbeling van de prevalentie. Meer dan de helft van alle 100-jarigen is dement. Met het klimmen van de leeftijd is ziekte van Alzheimer meer regel dan uitzondering, en de vraag is dus niet waarom de één wel, en de andere níet dement wordt, maar waarom de één vroeg, en de andere laat. Bij de ziekte van Alzheimer is er bovendien wel een verband tussen de ernst van de dementie en de hoeveelheid pathologische kenmerken in de hersenen. In het individuele geval kan geen enkel pathologisch kenmerk (seniele plaques of neurofibrillaire *tangles*) dementie voorspellen.

Taboe Een ziekte veronderstelt verder dat afgrenzing mogelijk is van wat normaal is en van andere ziektes. Nog maar een paar jaar geleden werd er een strikt onderscheid gemaakt tussen de ziekte van Alzheimer en andere dementieën, zoals de vasculaire dementie, de dementie met lewylichaampjes en de parkinsondementie. De traditionele grenzen tussen de verschillende dementieën vervagen echter steeds meer omdat – zeker op hogere leeftijd - combinaties van aandoeningen veel vaker vóórkomen dan een geïsoleerde ziekte. Ook is de grens tussen de ziekte van Alzheimer en 'normale' veroudering nergens goed te trekken. Maar het wijzen op de overeenkomst hiertussen is in kringen van neurobiologen een van de laatste grote taboes: 'gaan we daarmee niet weer terug naar de tijd van vóór 1970, waarin de mensen werden afgeschreven met de diagnose seniele dementie?'

Seniliteit, veroudering, vraagt om een berustende en ondersteunende benadering, maar een ziekte kan principieel genezen worden en genereert immers hoop. De vraag is in hoeverre de maatschappij gebaat is bij valse hoop.

Alzheimermythe? Dit werd onlangs aan de orde gesteld door voormalige alzheimeronderzoeker Peter J. Whitehouse en zijn medewerker Daniel George in hun recente boek *The myth of Alzheimer's: what you aren't being told about today's most dreaded diagnosis* (Whitehouse & George 2008). Het boek leidde op internet tot enorme bijval en er is zelfs een aparte site door de auteurs geopend (www.themythofalzheimers.com), maar in de wetenschappelijke gemeente viel het boek een aanzienlijk gereserveerder opstelling ten deel. Op polariserende en politiek weinig correcte wijze vegen de auteurs de vloer aan met de gangbare opvattingen over de ziekte van Alzheimer en beschuldigen zij de farmaceutische industrie en alzheimeronderzoekers ervan bewust de waarheid uit eigenbelang te verzwijgen. En die waarheid is dat de ziekte van Alzheimer in feite een combinatie is van vele ziektes, dat die onvermijdelijk is als

je maar oud genoeg wordt, en dat een miljardenindustrie rond het ontwikkelen van geneesmiddelen er alle belang bij heeft deze mythe in stand te houden ten koste van de patiënt, die zich hierdoor nodeloos gestigmatiseerd kan voelen (Whitehouse & George 2008).

Ik deel deze vrij radicale stellingname niet, omdat het a priori niet uitgesloten is dat men het beloop van dementie ooit in gunstige zin zal kunnen beïnvloeden, ook wanneer men de ziekte als een vorm van veroudering ziet. Enige relativering van aangekondigde 'doorbraken' en een gevoel van realisme zijn niettemin op hun plaats.

Wellicht dat ooit een middel wordt gevonden tegen die ellendige aandoening, maar deze hoop is op korte termijn ongegrond, en alle technologie ten spijt zal deze goede zorg en ondersteuning nooit kunnen vervangen. Tot die tijd moeten we het daarmee doen, maar wat op dat gebied mogelijk is, is dan ook niet niks.

LITERATUUR

Verhey, F.R.J. (2004). Oud en vergeten: de lessen van Alzheimer (oratie). Old and forgotten: Alzheimer's lessons. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *38*, 455-464.

Whitehouse, P., & George, D. (2008). *The myth of Alzheimer's: what you aren't being told about today's most dreaded diagnosis.* New York: St Martin's Press.

AUTEUR

F.R.J. VERHEY is zenuwarts en als hoogleraar Neuropsychiatrie en Ouderenpsychiatrie werkzaam op de afdeling Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht.

Correspondentieadres: prof.dr. F.R.J. Verhey, afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie (DRT 10), Academisch Ziekenhuis Maastricht, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

E-mail: f.verhey@np.unimaas.nl.

TITLE IN ENGLISH Alzheimer and amyloid; opening or impasse?