



Nadia Dyremose



Anna Bryndís Einarsdóttir



Steen Hasselbalch



Michael Larsen

Alzheimers

sygdom kan **afsløres**
ved undersøgelse af
nethinden

FUP ELLER FAKTA?

NADIA DYREMOSE, STUD.MED., ØJENKLINIKKEN, RIGSHOSPITALET

ANNA BRYNDÍS EINARSDÓTTIR, HOVEDUDDANNELSE I NEUROLOGI, ODENSE, DANMARK

STEEN HASSELBALCH, PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED., NEUROLOGISK KLINIK, RIGSHOSPITALET, KØBENHAVN

MICHAEL LARSEN, PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED., ØJENKLINIKKEN, RIGSHOSPITALET, KØBENHAVN

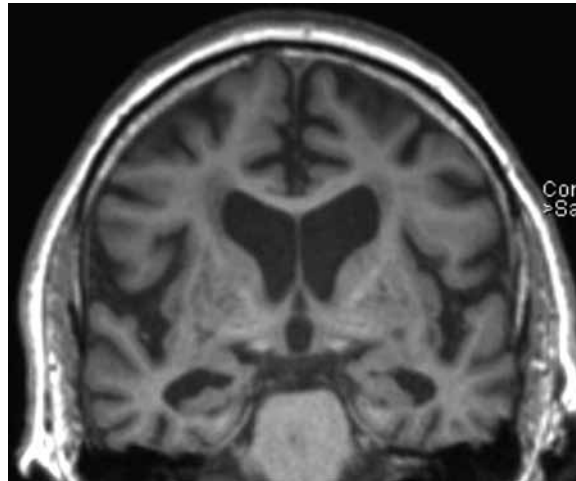
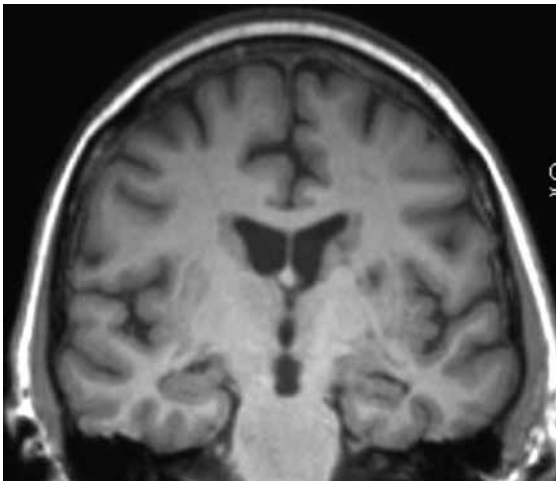
Baggrund

Alzheimers demens rammer tusinder af danskere hvert år og giver anledning til mange års lidelser, før sygdommen ender med en for tidlig død. Den definitive diagnose stilles ved histopatologisk påvisning af intra- og ekstracellulære aflejringer og kræver, at der kan påvises både neurofibrillære tangles (hyperfosforyleret tau-protein) og amyloide plaques (ekstracellulære ophobninger af beta-amyloid) i hjernen. Det kan i praksis kun gøres efter dødens indtræden, da hjernebiopsi er for invasiv en procedure

til såvel klinisk praksis som klinisk forskning. Det vil derfor være meget velkomment, hvis det skulle være muligt ved en fotografisk undersøgelse af nethinden at påvise sygdommens forstadier, dens videre udvikling og dens reaktion på behandling. Hvis man skal tro nyhedsmediernes, er det allerede muligt. Vi har set nærmere på sagen.

Den kliniske diagnose af Alzheimers sygdom stilles på forløbsformen og kognitive tests (hukommelse, forståelse, problemløsning o.lign.). Blodprøver og billeddannende undersøgelser

(CT- eller MR-scanninger) foretages for at udelukke anden sygdom, men især MR- og PET-scanninger samt analyse af cerebrospinalvæske kan også benyttes til identifikation af biomarkører, som gør det muligt at stille en mere nøjagtig diagnose. Ingen af metoderne tilfredsstillende dog behovet for at have en pålidelig og hurtigt responderende biomarkør for Alzheimers sygdom. Selvfølgelig hvis man skulle stå med behandling, som kan bremse sygdomsforandringer i hjernen, ville man have svært ved at konstatere, at den virker. Man mangler



Figur 1: Magnetisk resonanstomografi af hjernen hos en rask person (til venstre) og en patient af samme alder med Alzheimers sygdom (til højre). Man bemærker, at Alzheimers sygdom er forbundet med et generelt svind af hjernens væv, som er særlig udtalt i den mediale temporallap.

en strukturel markør, som ved sin reduktion kan vise, at sygdomsforandringerne er blevet mildnet eller fjernet. Derfor vækker det interesse, når det i nyhedsmedierne påstås, at Alzheimers sygdom ved undersøgelse af nethinden kan diagnosticeres mange år før, den kommer til udbrud.

Nethinden er embryologisk en del af centralnervesystemet og deler visse egenskaber med hjernen, bl.a. en tæt barriere mellem blodet og nervevævet. Nethinden synes dog ikke at blive ramt af Alzheimers sygdom. Der optræder ganske vist synhallucinationer ved Alzheimers sygdom, men de opstår i hjernens synscenter, ikke i nethinden. Nu mener man imidlertid at have fundet markører for Alzheimers sygdom i nethinden og en måde til at påvise dem ikke-invasivt.

Sygdomsmarkører er stærkt efterspurgt, fordi de i bedste fald kan erstatte komplicerede diagnostiske procedurer og give hurtigt svar på, fx om en given behandling bør sættes i værk, og om den virker eller ej. For Alzheimers sygdom er den bedste markørkandidat Pittsburgh compound B, som bindes til amyloide plaques i hjernen, og som kan påvises ved positronemissionstomografi (PET). Markøren er velvalideret, men har ikke vist nogen værdi som surrogatmål for sværhedsgraden af Alzheimers sygdom. Det har derfor kun begrænset værdi at teste den nye markørkandidat i nethinden over for PET. Den bedste validering opnår man ved at sammenligne med definitive endemål,

dvs. klinisk sikker slutstadiesygdom og død, helst med postmortel påvisning af beta-amyloid i hjernevæv udtaget fra den afdøde. Den slags grundige studier er i sagens natur meget tidskrævende og kostbare.

Ideen om at anvende nethindefotografering til at afsløre, om man er i fare for at udvikle Alzheimers sygdom, er baseret på, at der i gurkemeje findes et naturligt farvestof, curcumin, som efter peroral indtagelse med blodet kan føres rundt i kroppen og optages i nethinden, hvor curcumin bindes til amyloide plaques. Hos mennesker begynder ophobning af amyloid 20-30 år før symptomdebut ved Alzheimers sygdom, og fænomenet er en værdifuld, men ikke fuldkommen pålidelig tidlig risikomarkør for Alzheimers sygdom. Princippet er vist at fungere i en transgen mus med Alzheimer-lignende sygdom, og man har også haft held med at farve snit af hjerne- og nethindevæv fra patienter med Alzheimers sygdom. Som reference anvender man antistoffer med affinitet for amyloidprotein og ser på, om curcumin selektivt farver de komponenter i vævet, hvortil antistoffet binder sig. Hos unge mus har man påvist farvning i nethinden, men ikke hverken i hippocampus eller hjernebarken, hvor Alzheimers sygdom udøver sine afgørende skadevirkninger. Entusiastiske forskere formår som regel at se gunstige perspektiver i den slags observationer, og fundet er udlagt som udtryk for, at aflejring af amyloid i retina forudgår aflejring i hjernen. Deraf følger selvfølgelig, at man

i så fald har en enestående mulighed for at angribe Alzheimers sygdom tidligt ved undersøgelse af øjets indre.

En god diagnostisk metode kræver, at den diagnostiske markør ikke optræder hos individer, som er raske og fri for relevante forstadier til sygdom. Curcuminfarvbarhed kan imidlertid ses i væv fra kognitivt normale personer. Det kan man vælge at tolke enten som et tegn på, at metoden giver falsk positive udslag eller, at den er i stand til at forudsige udvikling af Alzheimers sygdom hos endnu asymptomatiske personer, som af andre årsager måske ikke lever længe nok til at få Alzheimers sygdom. Kun grundige og langsigtede kliniske undersøgelser kan afgøre, hvad der er sandt. Andre begrænsninger ved curcumin er, at farvestoffet ikke bindes til alle plaques, og at curcumin vil have svært ved at krydse blod-hjernebarrieren. Som udgangspunkt giver det også anledning til forsigtighed ved bedømmelsen af de foreliggende forskningsresultater, at alle hidtidige curcumin-studier, på både dyr og på væv fra mennesker, er udført af en og samme forskergruppe. I forskning er der notorisk risiko for, at ens forsøg er behæftet med fejl, ofte trivielle, som gentages, uden at man opdager det. God kvalitetskontrol kræver derfor uafhængig genfindning af tidligere observationer.

Når farvning af nethinden med curcumin kan påvises ved fotografering af nethinden, skyldes det, at farvestoffet er fluorescerende, hvilket konkret vil

Fortsættes side 6

Fortsat fra side 4

sige, at det udsender grønt lys, når det belyses med blåt lys. For at fluorescens-fotografering af nethinden skal være praktisk anvendelig på mennesker, skal curcuminets fluorescens imidlertid overstige baggrundssignalet fra en række fluorescerende stoffer, som findes i nethinden hos raske og hos personer med andre sygelige tilstande i nethinden end Alzheimers sygdom. Problemet kan imødegås ved, at man fratrækker det baggrundssignal, som er i nethinde-fotografiet før indgift af curcumin. Der vil dog stadig være et problem tilbage, hvis bindingen af curcumin ikke er specifik for Alzheimer-plaque. Det vil være en oplagt show-stopper, hvis curcumin

optages i de meget almindeligt forekommende aflejringer i nethinden, som ses ved aldersrelateret maculadegeneration (Fig. 2).

Hvis man vil eftersøge slagkraftige resultater af rigtige videnskabelige undersøgelser, leder man i den fagfællebedømte litteratur på fx PubMed. Der finder man aktuelt ingen resultater af kliniske studier, dvs. undersøgelser på mennesker med den beskrevne metode. For at se, hvad der eventuelt måtte være i gang af klinisk forskning, søger man på registre som fx clinicaltrials.gov. I det australske register over kliniske studier kan man finde oplysninger om et for nylig afsluttet, men endnu ikke afrap-

porteret umaskeret (ikke-blindet) klinisk forsøg med curcumin. Studiet var berammet til at inkludere ti patienter med mild til moderat Alzheimers sygdom, ti personer med mild kognitiv svækkelse og 20 raske kontrolpersoner. Curcumin 4 g blev givet dagligt i 7 dage i form af et i USA fremstillet kosttilskud. Nethinden blev fotograferet dag 0 og dag 7, således at et eventuelt baggrundssignal kunne fratrækkes. Nogle af forsøgsdeltagerne var forinden blevet undersøgt med en positronemissionstomografisk amyloid-markør. Studiet omfattede en longitudinell opfølgning over 21 måneder.

Det fremgår i øvrigt af beskrivelsen af kosttilskuddets formodede virknin-



Taptiqom (tafluprost 15 mikrogram + timolol, som maleat, 5 mg). Øjendråber, opløsning, i enkelt dosisbeholder. Indikationer: Reduktion af intraokulært tryk (IOP) hos voksne patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, som ikke responderer tilstrækkeligt på topisk monoterapi med betablokkere eller prostaglandinanaloger og har brug for en kombinationsbehandling, og som vil have gavn af øjendråber uden konserveringsmidler. Dosering og indgivelsesmåde: En øjendråbe i konjunktivalsækken i det/de syge øjne en gang daglig. Dosen må ikke overskride en dråbe i det/de syge øjne daglig. Taptiqom er en steril opløsning uden konserveringsmidler i en enkelt dosisbeholder. Kun til engangsbrug. En beholder er tilstrækkelig til behandling af begge øjne. Hvis der anvendes mere end et topiskalt oftalmisk lægemiddel, skal de enkelte lægemidler administreres med mindst 5 minutters mellemrum. Kontaktlinser skal fjernes inden instillation af øjendråberne og kan sættes i igen efter 15 minutter. Taptiqoms sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Kontraindikationer: Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Reaktiv luftvejssygdom herunder astma bronchiale eller astma bronchiale i anamnesen, svær kronisk obstruktiv lungesygdom. Sinusbradykardi, syg sinusyndrom, sinoatrial blok, atrioventrikulært blok af anden eller tredje grad, der ikke kontrolleres med pacemaker. Abenlyst hjertesvigt, kardiogent shock. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen: På grund af det beta-adrenerge indholdsstof timolol kan der forekomme de samme typer kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina og hjerteinsufficiens) og hypotension bør behandling med betablokkere vurderes meget nøje, og behandling med andre aktive stoffer bør overvejes. Patienter med kardiovaskulære lidelser bør monitoreres for tegn på forværring af disse sygdomme og bivirkninger. På grund af deres negative effekt på ledningstiden bør betablokkere kun gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok af første grad. Patienter med svære perifere kredsløbsforstyrrelser/lidelser (dvs. alvorlige former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsigtighed. Respiratoriske reaktioner, herunder dødsfald på grund af bronkospasmer hos patienter med astma, er blevet rapporteret efter administration af nogle oftalmiske betablokkere. Taptiqom bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko. Betablokkere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, idet betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akut hypoglykæmi. Oftalmiske β -blokkere kan fremkalde tørhed i øjnene. Patienter med korneale sygdomme bør behandles med forsigtighed. Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger ved systemisk betablokade kan blive forstærket, når timolol (et af indholdsstofferne i Taptiqom) gives til patienter, der allerede behandles med en systemisk betablokker. Reaktionerne hos disse patienter bør observeres nøje. For behandlingen påbegyndes, skal patienterne informeres om risikoen for vækst af øjenvipperne, mørkfarvning af huden på øjenlåget og forøget pigmentering af iris. Nogle af disse ændringer kan være permanente og føre til forskelle i udseendet på øjnene, når kun det ene øje behandles. Det anbefales at udvise forsigtighed ved brug af tafluprost hos afakiske patienter, pseudofakiske patienter med bristet bagerste linsekapsel eller forkammerlinser eller hos patienter med kendte risikofaktorer for cystoidt makulært ødem eller iritis/uveitis. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion: Der er ikke udført interaktionsstudier. Effekterne er potentielt additive med risiko for hypotension og/eller udtalt bradykardi ved samtidig administration af oftalmisk betablokkeropløsning med orale calciumkanal-blokkere, beta-adrenerge blokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglycosider, parasymptomimetika, guanethidin. Orale beta-adrenerge blokkere kan forværre rebound-hypertension, som kan opstå ved seponering af clonidin. Forstærket systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) er blevet rapporteret ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol. Fertilitet, graviditet og amning: Der findes ingen data om Taptiqoms virkning på human fertilitet. Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Taptiqom til gravide kvinder. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraktion under Taptiqom-behandlingen. Taptiqom bør ikke anvendes under graviditeten, med mindre det er klart nødvendigt. Det er ukendt, om tafluprost og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Hvis behandling med Taptiqom er påkrævet, må amning frarådes. Bivirkninger: Bivirkningerne, som blev rapporteret i de kliniske forsøg med Taptiqom, var begrænset til dem, som tidligere er rapporteret for ét af eller begge de to aktive stoffer: tafluprost eller timolol. Der blev ikke observeret nye bivirkninger, der er specifikke for Taptiqom, i de kliniske forsøg. De fleste bivirkninger, som blev rapporteret, var okulære, milde eller moderate i sværhedsgrad, og ingen af dem var alvorlige. Følgende bivirkninger med Taptiqom blev rapporteret under kliniske forsøg (opstillet efter faldende hyppighed inden for hver hyppighedsgruppe). Nervesystemet, Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$): Hovedpine. Øjne: Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Konjunktival/okulær hyperæmi, øjenkløe, øjensmerte, ændringer i øjenvipper (forøget længde, tykkelse og antal vipper), misfarvning af øjenvipper, øjenirritation, formemmelse af fremmedlegeme i øjnene, sløret syn, fotofobi. Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$): Unormal følelse i øjet, tørre øjne, ubehag i øjnene, konjunktivitis, erytem på øjenlåget, øjenallergi, øjenlågssødem, overfladisk punktførmig keratitis, øget tåreflåd, infilmation i det forreste kammer, astenopi, blefaritis. Overdosering: Det er usandsynligt, at der vil forekomme en topisk overdosering med tafluprost, og at den ville være forbundet med toksicitet. Udlevering: B. Tilskud: Ja. Opbevaringstid: Efter anbrug af folieposen: 28 dage. Særlige opbevaringsforhold: Opbevares i køleskab (2°C til 8°C). Opbevar enkelt dosisbeholderne i den originale foliepose for at beskytte mod lys, må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C . Bortskaf en åbnet enkelt dosisbeholder med eventuel overskydende opløsning umiddelbart efter brug. Pakninger og priser ekskl. rec. gebyr: enkelt dosisbeholder 30 x 0,3 ml og 90 x 0,3 ml. Priser se www.medicinpriser.dk. Indehaver af markedsføringstilladelsen: Santen Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland. Dato for første markedsføringstilladelse: 7. november 2014. Produktinformationen er forkortet i forhold til det af Lægemiddelstyrelsens godkendte produktresumé. Produktresumeeet kan vederlagsfrit rekvireres fra Santen Danmark.

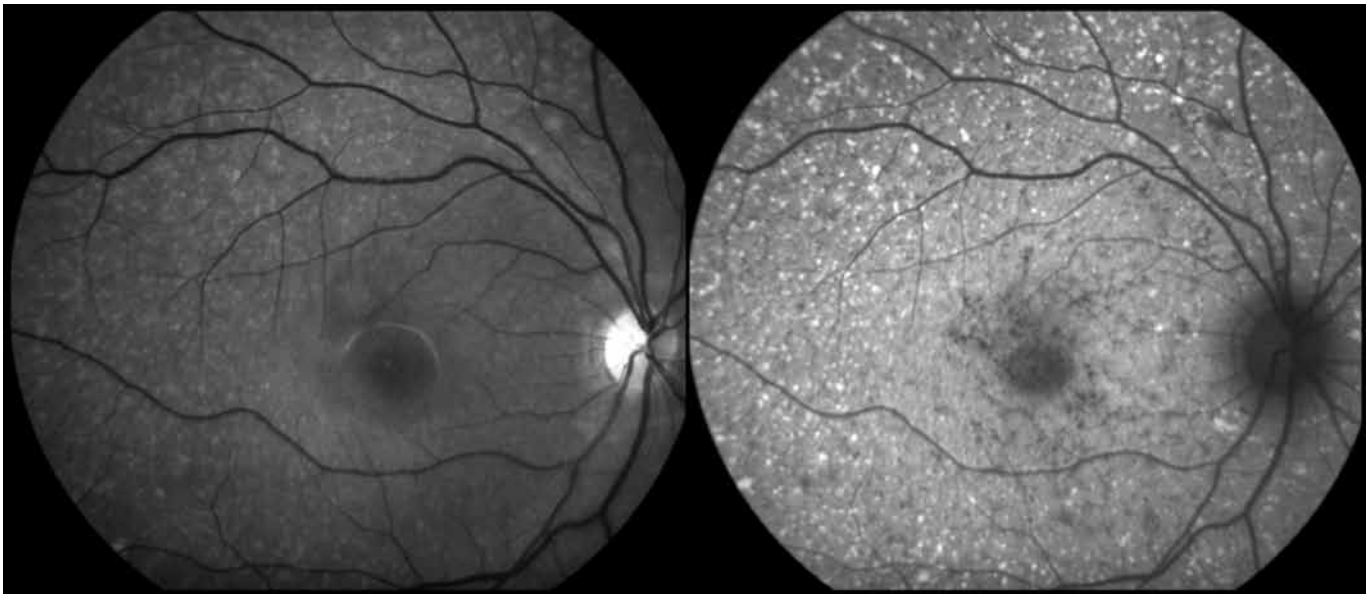


Fig 2: Gråtonefotografi af øjenbaggrunden hos en patient med Stargardts sygdom optaget i grønt lys (til venstre), hvor der ses lysegrå pletter, og med blå-grøn fluorescenceteknik (til højre), hvor der ses tydelige hvide pletter. Det skyldes, at det sygeligt ophobede materiale fra naturens hånd er fluorescerende. Stargardts sygdom er en arvelig degenerativ nethindesynddom. En ny mulighed under udforskning er, at et farvestof fra gurkemejeplanten vil kunne farve og dermed synlige lignende aflejringer i nethinden fremkaldt af Alzheimers sygdom, som ikke er synlige uden farvning, hverken med almindelig teknik eller med fluorescenceteknik, hvorfor de hidtil har været uden for forskningens rækkevidde.

ger, at der kan være interferens mellem undersøgelsesmetoden og sygdommen, idet indtagelse af curcumin 80 mg dagligt ifølge præliminære undersøgelser kan opløse beta-amyloid plaque. Dertil kommer, at der er beskrevet en række effekter af curcumin på sygelige tilstande i øjet og i hjernen.

Det vil kræve en omfattende og mangeårig indsats at validere en hvilken som helst ny diagnostisk biomarkør for Alzheimers sygdom. Ideelt skal man i en stor population af frivillige, som er raske ved undersøgelsens begyndelse, indsamle data ved gentagne undersøgelser, indtil en betydende andel af deltagerne har udviklet en definitiv sluttilstand, hvorefter man vil kunne beregne, hvor mange falsk positive og falsk negative tilfælde en given diagnostisk metode udpeger, samt undersøge hvilken interferens der er med de almindeligste former for øjensygdom osv. For at vise værdi som en behandlingseffektmarkør skal det i yderligere forsøg vises, at biomarkørens forekomst reduceres, eller at dens ophobning bremses, hvis der anvendes virkningsfuld behandling. Det vil formentlig kræve observationstider i størrelsesordenen ti år og tusindvis af deltagere.

Curcumin er klassificeret som et sikkert fødemiddel. Man har indgivet store doser til mennesker uden at finde skadevirkninger. Den tekniske nøgelfaktor, for om curcumin kan bruges til at diagnosticere Alzheimers sygdom med, er, om man skal opnå en biotilgængelighed, som giver tilstrækkelig høj farvestoftæthed i de amyloid plaques i nethinden, til at det kan ses på et fotografi af nethinden. Det er en fordel, at den relevante kameratype findes i forvejen på de fleste øjenklinikker, idet excitation- og emissionsbåndene for curcumin er næsten identiske med det i øjenklinikker almindeligt anvendte farvestof fluorescein. Derimod er det en forretningsmæssig udfordring, at kernemolekylet i markørsubstansen ikke er patenterbart, fordi det er et naturstof. Projektet falder således i en velkendt kategori af lovende udviklingsmuligheder med usikker kommerciel bæredygtighed. Uanset hvad det måtte ende med, så illustrerer eksemplet dog ganske udmærket, hvilke erkendelsesmæssige udfordringer, der er forbundet med at definere, hvad en sygdom er, og med at fastlægge en fremgangsmåde til at diagnosticere den.

Hvis man vil hjælpe udviklingen af

nye diagnostiske markører på vej, bør man investere i langsigtede undersøgelser, som indsamler store mængder af data og giver mulighed for afprøvning af en bredere vifte af nye ideer. De samfund, som fører an i indsamlingen af ny viden, bliver ofte hjemsted for udviklingen af nye behandlinger, og de får indført nye behandlinger tidligt og målrettet. Udviklingen af en ny biomarkør kan sjældent bære finansieringen af store prospektive studier, så dens bedste chance er ofte at ligge i kølvandet af store forskningstiltag, som er sat i søen for at tjene mere overordnede formål. Indtil videre bør man afvente resultaterne af de første australske undersøgelser, før man går videre med at udforske curcumin som en mulig markør for Alzheimers sygdom. Derefter kan man overveje at inddrage metoden i prospektive studier, hvor et bredere panel af biomarkører bliver afprøvet over for etablerede diagnostiske kriterier og mål for sværhedsgraden af Alzheimers sygdom.

Referencer:
www.oftalmolog.com