

## Perspektiven der Alzheimer-Therapie

*Prof. Dr. med. Dan Rujescu*

*Dr. med. Stephan Maul*

### Einleitung

In Deutschland leben etwa 1,7 Millionen Menschen mit einer Demenz, weltweit gibt es über 46 Millionen Betroffene. Es wird geschätzt, dass jedes Jahr knapp 10 Millionen Neuerkrankte hinzukommen (Prince et al., 2015). Dabei treten Demenzen fast ausschließlich im letzten Lebensdrittel auf, wobei die Inzidenzraten mit zunehmendem Alter deutlich ansteigen (Rocca et al., 2011). Angesichts der vor allem in den Industrieländern steigenden Prävalenz der Demenzerkrankungen wird erwartet, dass im Jahr 2050 über 115 Millionen Menschen von einer Demenz betroffen sein werden (Prince et al., 2013). Neben den großen Belastungen, die die Erkrankung für die Betroffenen und Angehörigen bedeutet, stellen Demenzerkrankungen auch für die gesamte Gesellschaft eine enorme Herausforderung dar. Die globalen sozioökonomischen Kosten, die in Folge von Demenzen entstehen, beliefen sich Schätzungen des World Alzheimer Reports 2015 zufolge auf jährlich 815 Milliarden US-Dollar, wobei der überwiegende Anteil auf die reichen Industrieländer entfiel (Prince et al., 2015). Diese Tatsache und die erwartete deutliche Zunahme von Betroffenen in den nächsten Jahren und Jahrzehnten machen deutlich, wie dringend effektive Therapieansätze benötigt werden – zum einen, um das Leid der Patienten und ihrer Angehörigen zu lindern; zum anderen, um die gesamtgesellschaftlichen Kosten nicht über die Maßen anwachsen zu lassen.

Unter den Demenzerkrankungen ist die Alzheimer-Demenz mit Abstand die häufigste Form. Trotz enormer Forschungsanstrengungen in den letzten Jahrzehnten konnten die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen bisher nicht abschließend aufgedeckt werden. Bekannt ist, dass der spät beginnenden Alzheimer-Erkrankung eine komplexe und multifaktorielle Genese zugrunde liegt, wobei genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen. So konnten in genomweiten Assoziationsstudien bisher über 29 verschiedene Suszeptibilitätsloci für die Alzheimer-Erkrankung beschrieben werden (Kunkle et al., 2019; Jansen et al., 2019). Von der spät beginnenden Form muss die familiäre, frühe Form der Alzheimer-Erkrankung abgegrenzt werden, bei der als Ursache Mutationen in den Genen, die für das Amyloid Precursor Protein (APP) sowie für die Proteine Presenilin 1

und 2 kodieren, identifiziert werden konnten (Cacace et al., 2016). Unabhängig von der Form der Alzheimer-Erkrankung lassen sich in den Gehirnen von Betroffenen die für Alzheimer charakteristischen Ablagerungen von Amyloid- $\beta$ -Peptiden und Tau-Proteinen finden (Scheltens et al., 2016). Die weitgehend anerkannte Amyloid-Hypothese zur Entstehung der Alzheimer-Erkrankung geht davon aus, dass es zu einer Imbalance zwischen der Produktion und dem Abbau von A $\beta$ -Peptiden kommt, die mitverantwortlich für die Krankheitsentstehung ist. Hierdurch kommt es zu einer Ablagerung von unlöslichen und toxischen Formen des A $\beta$ -Peptids (Selkoe and Hardy, 2016). Neueren Erkenntnissen zufolge scheint die Toxizität von der Isoform der abgelagerten Amyloid- $\beta$ -Peptide abzuhängen, wobei insbesondere die kleinen A $\beta$ -Oligomere einen toxischen Effekt erzeugen (Sengupta et al., 2016). Viele Fragen bleiben jedoch trotz aller Bemühungen offen. So ist z. B. nach wie vor nicht geklärt, welche genauen Zusammenhänge zwischen Amyloid- $\beta$ - und der Tau-Pathologie bestehen. Umstritten ist die Amyloid-Hypothese jedoch auch, weil zahlreiche Studien, in denen gegen Amyloid- $\beta$  gerichtete Wirkstoffe getestet wurden, scheiterten.

## **Therapiemöglichkeiten und -ansätze**

Eine kausal, beziehungsweise im Sinne einer Disease Interception den Krankheitsverlauf modifizierende, wirksame Therapie der Alzheimer-Erkrankung existiert bislang nicht. Die bisher zugelassenen Medikamente können lediglich zur symptomatischen Behandlung der Erkrankung eingesetzt werden. Seit den 90-er Jahren wurden 5 Wirkstoffe zugelassen, die sich 2 Wirkprinzipien zuordnen lassen: Tacrin, Donepezil, Rivastigmin und Galantamin gehören zu den Acetylcholinesterase-Inhibitoren und Memantine ist ein NMDA-Rezeptor-Antagonist. Bis auf Tacrin, welches aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht mehr eingesetzt wird, wurden die Präparate alle um die Jahrtausendwende zugelassen (Zulassung in der EU: Donepezil 1997, Rivastigmin 1998, Galantamin 2000, Memantin 2002). Diese Wirkstoffe haben zwar einen günstigen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die Alltagskompetenzen der Betroffenen. Sie sind jedoch nicht in der Lage, den Progress der Erkrankung aufzuhalten (Tan et al., 2014), da sie eben nur symptomatisch und nicht im pathomechanistischen Sinne ursächlich wirken.

Andere medikamentöse Ansätze sind nötig, um den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen zu können. Dabei stand in den letzten Jahren insbesondere das Amyloid- $\beta$  als Zielstruktur im Fokus. Zum einen wurden hierbei immunologi-

sche Ansätze mit dem Ziel einer aktiven oder passiven Immunisierung entwickelt, die zu einem Abbau der Amyloid-Ablagerungen führen sollen. Zum anderen gibt es solche Präparate, die über eine Beeinflussung der Amyloid-Kaskade durch Hemmung der  $\beta$ - bzw.  $\gamma$ -Sekretase zu einer verminderten Bildung von A $\beta$  führen sollen. Darüber hinaus existieren u. a. Wirkstoffe zur Modulation der Neuroinflammation, der Neurotransmission und der Hemmung der A $\beta$ - und Tau-Aggregation (Hampel et al., 2018). Eine Vielzahl von potenziellen Wirkstoffen wurde bisher entwickelt, die jedoch alle entweder bereits in der Entwicklungsphase oder im Rahmen von klinischen Studien gescheitert sind (Mehta et al., 2017).

### **Warum waren neue Therapieansätze (noch) nicht erfolgreich?**

Seit der Zulassung der Acetylcholinesterase-Inhibitoren und Memantin um die Jahrtausendwende ist es trotz enormer Anstrengungen bisher nicht gelungen, ein weiteres Medikament für die Behandlung der Alzheimer-Erkrankung zur Verfügung zu stellen. Für das Scheitern der klinischen Studien in den letzten Jahren lassen sich einige Ursachen identifizieren. Zu den vielversprechendsten Ansätzen zählten die Immuntherapien, welche das Amyloid- $\beta$ -Peptid als Zielstruktur haben. Dabei gab es sowohl Ansätze, die eine aktive Immunisierung als auch eine passive Immunisierung zum Ziel hatten. Bei der aktiven Immunisierung wird das Immunsystem des Empfängers durch den Impfstoff zur Bildung von Antikörpern angeregt. Die passive Immunisierung erfolgt hingegen durch Applikation eines entsprechenden Antikörpers. Der erste Wirkstoff, der zur aktiven Immunisierung in einer klinischen Studie untersucht wurde, war AN1792. Als schwerwiegende Nebenwirkung der Behandlung kam es zu Meningoencephalitiden, so dass die Studie vorzeitig beendet wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer möglichen Alzheimer-Demenz und einem Wert im Mini Mental Status Test (MMST) von 15-26 Punkten. In der abschließenden Zusammenschau der Studie fanden sich keine Unterschiede in der kognitiven Leistung zwischen Placebo und Verum (Gilman et al., 2005). Einige weitere Präparate zur aktiven Immunisierung befinden sich aktuell in der klinischen Testung (Phasen 1-3), andere wurden bereits abgebrochen. Klinische Studien zur passiven Immunisierung mit Amyloid- $\beta$  als Zielstruktur erfolgten für deutlich mehr Wirkstoffe. Zwar war das Nebenwirkungsprofil dieser Präparate im Allgemeinen günstiger, jedoch gelang es ebenfalls nicht, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Jedoch fand sich beispielsweise für den Antikörper Crenezumab ein möglicher Vorteil für Patienten mit einer milden Alzheimer-Demenz mit einem MMST-Wert zwischen 22 und 26 (Cummings et al., 2018). Erst kürzlich gab die Firma Biogen bekannt, dass

die Phase-3-Studie des monoklonalen Antikörpers Aducanumab abgebrochen wird, da es nach einer Analyse eines unabhängigen Daten-Monitoring-Komitees unwahrscheinlich wäre, den primären Endpunkt zu erreichen. Dies stellt einen erneuten Rückschlag dar, da die positiven Ergebnisse aus der Phase-1b-Studie die weitere klinische Entwicklung in einer Phase 3 gerechtfertigt und nahe gelegt haben (Sevigny et al., 2016).

Auffällig in nahezu allen der bisher abgeschlossenen klinischen Studien ist, dass die Einschlusskriterien mindestens ein klinisches Stadium eines *Mild Cognitive Impairment* (MCI) oder einer leichten Demenz gefordert haben (Hampel et al., 2018). Am Beispiel des monoklonalen Antikörpers Bapineuzumab lassen sich verschiedene Probleme der bisherigen klinischen Studien verdeutlichen. Bapineuzumab zeigte zwar in der Phase-3-Studie eine Reduktion des Tau-Proteins im Liquor, jedoch konnten klinisch keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Behandlungsgruppe gefunden werden. Mehta et al. (2017) zählen dafür verschiedene Gründe auf: Zum einen wurde aufgrund der Sicherheit (ApoE4-Träger entwickelten häufiger ein vasogenes Ödem) die Dosierung in der Phase-3-Studie auf ein Zehntel der Phase-1-Studie gesenkt, zum anderen unterschieden sich die Studienprotokolle zwischen den Phase-2- und Phase-3-Studien. Eine zu niedrige Dosierung, aber auch Änderungen im Studienablauf könnten die fehlende Wirksamkeit erklären. Berücksichtigt werden muss außerdem, dass die bisher entwickelten Antikörper auf verschiedene Amyloid- $\beta$ -Isoformen abzielen. Insbesondere die A $\beta$ -Oligomere sind für die neurotoxischen Effekte verantwortlich, so dass es möglicherweise darauf ankommt, gezielt die Oligomere und nicht unspezifisch alle A $\beta$ -Isoformen zu eliminieren (Liu et al., 2016).

### **Die Diagnose vor dem Auftreten erster Symptome eröffnet ein früh- und rechtzeitiges Zeitfenster für eine Intervention**

Die der Alzheimer-Erkrankung zugrundeliegenden neuropathologischen Veränderungen beginnen lange vor der Manifestation einer Demenz. So lassen sich die extrazellulären Ablagerungen von Amyloid- $\beta$ -Peptiden und intrazellulären Tau-Proteinanreicherungen bereits 10 bis 20 Jahre vor einer klinischen Manifestation nachweisen. In den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass spezifische Biomarker Hinweise auf neuropathologische Veränderungen geben können, noch bevor die Patienten Anzeichen von kognitiven Beeinträchtigungen aufweisen (Sperling et al., 2011). Untersuchungen haben gezeigt, dass die Entwicklung der charakteristischen Ablagerungen von Amyloid- $\beta$ -Peptiden mit einem

signifikanten Abfall des  $\beta$ -Amyloid1-42-Spiegels in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF A $\beta$ ) korrelieren. Ein Anstieg der Spiegel von Tau-Proteinen in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF Tau) bietet Hinweise auf eine neuronale Schädigung und degenerative Veränderungen (Sunderland et al., 2003). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass veränderte Spiegel oder Höchstwerte dieser AD-Biomarker nicht zur selben Zeit, sondern voneinander zeitlich versetzt auftreten. CSF A $\beta$ -Spiegel weichen früh von den Normalwerten ab, bevor Neurodegeneration und klinische Symptome auftreten. CSF Tau-Spiegel steigen dann im weiteren Verlauf der Erkrankung an (Jack et al., 2010). Mit Ermittlung dieser Biomarker bietet sich also nicht nur die Möglichkeit, das aktuelle Erkrankungsstadium zu erfassen (Staging), sondern auch im Verlauf den Übertritt einer kognitiven Beeinträchtigung (MCI) zu einer klinisch manifestierten AD abzuschätzen beziehungsweise zu monitoren.

Solch eine individuelle und moderne Diagnostik, perspektivisch auch eine absehbare minimal-invasive und breiter einsetzbare Serumdiagnostik mit hoher Korrelation zum Goldstandard im Liquor (siehe Artikel Wiltfang) ermöglicht es, Menschen mit hohem Erkrankungsrisiko im präklinischen Zeitfenster der Erkrankung zu identifizieren und zu überwachen. Außerdem bieten diese Biomarker im prädiktiven Sinne das Potenzial, ein Zeitfenster für eine medizinische Intervention zu bestimmen, bevor sich die Erkrankung bei Betroffenen in klinischen Symptomen manifestiert.

Mit der Etablierung von Biomarkern zur frühen Identifikation von Risikopatienten steht somit auch die Alzheimer-Therapie vor einem möglichen Paradigmenwechsel in den kommenden 5 bis 10 Jahren. Trotz der kürzlich erlittenen Rückschläge und dem Stopp von Phase-3-Studien, wie zum Beispiel bei Atacamestat und zuletzt auch Adacanumab, erlaubt diese moderne Diagnostik eine frühzeitigere und vor allem genauere Identifizierung von Betroffenen, die „at risk for Alzheimer’s disease“ (ARAD), also in präklinischen Stadien der Erkrankung sind. Dadurch können im nächsten Schritt klar definierte und gut charakterisierte Probanden (populationen) schneller und effizienter in die entsprechenden klinischen Studien eingeschlossen werden, um in Zukunft auch eine Wirksamkeit von krankheitsmodifizierenden Therapien für die Patientenversorgung zeigen zu können. Ein erstes Ziel sollte sein, das Auftreten klinisch demenzieller Symptome um mindestens 3 bis 5 Jahre nach hinten zu verschieben bzw. das Fortschreiten einer manifesten Demenz abzumildern. Sollten solche Therapien für die Patientenversorgung verfügbar sein, wäre auch zu evaluieren, ob sich die entsprechenden Biomarker für eine Erfolgskontrolle dieser Therapien eignen.

## Literaturverzeichnis

Cacace R, Sleegers K, van Broeckhoven C (2016): Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 12:733-748.

Cummings JL, Cohen S, van Dyck CH, Brody M, Curtis C, Cho W, Ward M, Friesenhahn M, Rabe C, Brunstein F, Quartino A, Honigberg LA, Fuji RN, Clayton D, Mortensen D, Ho C, Paul R (2018) ABBY: A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 90:e1889-e1897.

Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, Eisner L, Kirby L, Rovira MB, Forette F, Orgogozo J-M (2005): Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 64:1553-1562.

Guerreiro R, Hardy J (2014): Genetics of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 11:732-737.

Hampel H, Vergallo A, Aguilar LF, Benda N, Broich K, Cuello AC, Cummings J, Dubois B, Federoff HJ, Fiandaca M, Genthon R, Haberkamp M, Karran E, Mapstone M, Perry G, Schneider LS, Welikovitsh LA, Woodcock J, Baldacci F, Lista S (2018): Precision pharmacology for Alzheimer's disease. *Pharmacological research* 130:331-365.

Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ (2010): Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology* 9:119-128.

Jansen IE et al. (2019): Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nature genetics* 51:404-413.

Kunkle BW et al. (2019): Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A $\beta$ , tau, immunity and lipid processing. *Nature genetics* 51:414-430.

Liu J, Yang B, Ke J, Li W, Suen W-C (2016): Antibody-Based Drugs and Approaches Against Amyloid- $\beta$  Species for Alzheimer's Disease Immunotherapy. *Drugs & aging* 33:685-697.

Mehta D, Jackson R, Paul G, Shi J, Sabbagh M (2017): Why do trials for Alzheimer's disease drugs keep failing? A discontinued drug perspective for 2010-2015. *Expert opinion on investigational drugs* 26:735-739.

Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP (2013): The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia, the journal of the Alzheimer's Association* 9:63-75.e2.

Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M (2015): World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends.

Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, Hebert LE, Evans DA, Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, Langa KM, Larson EB, White LR (2011): Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 7:80-93.

Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, Strooper B de, Frisoni GB, Salloway S, van der Flier WM (2016): Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)* 388:505-517.

Selkoe DJ, Hardy J (2016): The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine* 8:595-608.

Sengupta U, Nilson AN, Kaye R (2016): The Role of Amyloid- $\beta$  Oligomers in Toxicity, Propagation, and Immunotherapy. *EBioMedicine* 6:42-49.

Sevigny J et al. (2016): The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 537:50-56.

Sperling RA et al. (2011): Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia, the journal of the Alzheimer's Association* 7:280-292.

Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B, Bartko JJ, Cohen RM (2003): Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 289:2094-2103.

Tan C-C, Yu J-T, Wang H-F, Tan M-S, Meng X-F, Wang C, Jiang T, Zhu X-C, Tan L (2014): Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 41:615-631.

### **Prof. Dr. med. Dan Rujescu**

ist seit 2012 Direktor der Halleschen Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik. Dort forscht er insbesondere zu genetischen Faktoren und zu Biomarkern psychischer Erkrankungen. Er ist unter anderem Mitglied der „Highly cited researchers“ 2018 aller Fachrichtungen weltweit mit über 400 Originalpublikationen und einem Hirsch-Index von 73. Er ist ebenso Mitglied der World Society of Biological Psychiatry (WFSBP), für die er die Task Force Genetik leitet. Er ist ferner einer der drei Leiter des Referates „Genetik und Endophänotypen“ der DGBP sowie Vorsitzender der DASP.



#### **Wichtige Stationen:**

- Das Medizinstudium absolvierte er an den Universitäten Heidelberg und Essen
- Seine Doktorarbeit schrieb Rujescu über Neuropeptide
- Von 1995 bis 2012 war er u.a. als Geschäftsführender Oberarzt an der Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) tätig, wo er auch die Facharztausbildung absolvierte
- 2004 habilitierte er über die „Molekulargenetik suizidalen Verhaltens“

### **Dr. med. Stephan Maul**

ist seit Anfang 2018 Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Sein Schwerpunkt liegt auf den molekulargenetischen Ursachen von psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere der Alzheimer-Erkrankung und der Schizophrenie sowie genetischer Einflüsse auf die Kognition.



#### **Wichtige Stationen:**

- Von 2004 bis 2010 studierte er an der Charité – Universitätsmedizin Berlin
- Seine ärztliche und wissenschaftliche Laufbahn begann er 2010 in der Klinik für Neurologie der Charité Berlin und am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)
- 2014 Promotion über die Regulation des vesikulären Monoamintransporters 1