



Nebenwirkungen

Ein Medikament gegen Haarausfall gerät unter Verdacht **61**

Neuer Booster

Impfstoffe gegen die Omikron-Variante sind in Entwicklung **57**



NADA WOHLLEBEN / LAIF

Bisher gibt es noch kein einziges Medikament, das den geistigen Verfall von Alzheimerpatienten verlangsamen kann.

Die rätselhafte Krankheit

Ein hoch angepriesenes Alzheimer-Medikament aus der Schweiz hat die Erwartungen nicht erfüllt. Was macht es so schwierig, wirksame Therapien gegen die Demenz zu entwickeln? **Von Theres Lüthi**

Der grosse Hoffnungsträger aus der Schweiz war am Schluss doch keiner. Vergangene Woche hat das US-Pharmaunternehmen Biogen die ursprünglich von der Schweizer Firma Neurimmune entwickelte Arznei Aducanumab beerdigt. Biogen gab bekannt, nicht mehr in den Vertrieb des Alzheimermedikaments zu investieren.

Die umstrittene Arznei war im Juni 2021 entgegen der Empfehlung der externen Beratungskommission von der US-Arzneimittelbehörde FDA überraschend zugelassen worden. Die Europäische Arzneimittelbehörde lehnte die Zulassung im Dezember 2021 jedoch ab. Ob Biogen nun das in der Schweiz eingereichte Zulassungsgesuch zurückzieht, ist unklar. Laut Swissmedic läuft das Verfahren noch.

Dies ist ein herber Rückschlag für die Alzheimerforschung, die seit Jahrzehnten sehnlichst auf einen Durchbruch wartet. Besonders schmerzhaft ist, dass mit Aducanumab erstmals ein Medikament zugelassen wurde, das angeblich direkt ins Krankheitsgeschehen eingreift und damit das Fortschreiten des Leidens eigentlich hätte abbremsen sollen. Stattdessen zeigte sich: Die Arznei entfernt zwar sehr wohl die ominösen Ablagerungen, sogenannte Amyloid-Plaques, aus dem Gehirn der Alzheimerpatienten. Nur hat das keine Auswirkungen

auf deren kognitive Leistungen. Mehr noch: Das Medikament, das alle vier Wochen intravenös verabreicht werden muss, führt bei 35 Prozent der Patienten vorübergehend zu einer leichten Schwellung des Gehirns.

Damit spitzt sich das Rätsel um die Ursache der Alzheimerkrankheit weiter zu. Seit dreissig Jahren dominieren die Amyloid-Plaques die Forschung. 1992 prägte der britische Genetiker John Hardy die Amyloid-Kaskaden-Hypothese. Demnach verklebt ein kleines Eiweissbruchstück namens Beta-Amyloid, reichert sich in Form von Amyloid-Plaques im Gehirn an und bringt jene Prozesse ins Rollen, die schliesslich zum Absterben der Hirnzellen und damit zum kognitiven Abbau führen.

«Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese hat die Medikamentenentwicklung stark geprägt», sagt Giovanni Frisoni, Professor für klinische Neurowissenschaften an der Universität Genf. «Unterbricht man eine Kaskade an irgendeiner Stelle, gibt es stromabwärts kein Wasser mehr.» Auf Alzheimer übertragen, bedeutet das: Wenn man die Amyloid-Plaques aus dem Gehirn der Erkrankten entfernt oder die Ablagerung verhindert, egal, zu welchem Zeitpunkt, dann sollte dies den kognitiven Abbau aufhalten oder zumindest verlangsamen.

Doch genau das hat man in inzwischen 30 grossen Studien versucht. Zehntausende von Alzheimerpatienten mit milden bis moderaten Symptomen sind mit Anti-Amyloid-Anti-

«40 Prozent der 75-Jährigen haben Amyloid-Plaques in ihrem Hirn, sind aber kognitiv normal.»

Lon Schneider, Psychiater

körpern wie Aducanumab behandelt worden. Die Wirkstoffe leisteten genau das, wofür sie entwickelt wurden: Sie entfernten das Amyloid aus dem Gehirn. «Doch die klinischen Ergebnisse waren durchwegs enttäuschend», sagt Frisoni. «Dieser Ansatz funktioniert nicht, zumindest nicht bei sporadischem Alzheimer.» Diese im Alter auftretende Form von Alzheimer macht 99 Prozent aller Fälle aus.

«Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese ist deterministisch», sagt Frisoni, «aber ich und andere glauben, dass dies bei sporadischem Alzheimer nicht der Fall ist. Die vorgelagerten Stufen der Kaskade bestimmen nicht die nachgelagerten, sie erhöhen lediglich das Risiko für die nächste Stufe», sagt er und vergleicht die Situation mit den Gefässkrankheiten. «Wer Bluthochdruck hat, erleidet nicht zwangsläufig einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall.» Ähnlich gilt für Alzheimer: «Hat man Amyloid-Plaques im Hirn, dann ist es zwar wahrscheinlich, dass man zur nächsten Stufe übergeht. Aber man erkrankt nicht zwangsläufig an Alzheimer.»

Tatsächlich ist das eine der grossen Unstimmigkeiten der Amyloid-Hypothese, auf die Kritiker schon seit Jahren hinweisen. Viele Menschen haben Amyloid-Plaques, ohne aber Anzeichen einer Demenz zu zeigen. «Wir haben nach all

Fortsetzung Seite 54

Die rätselhafte ...

Fortsetzung von Seite 53

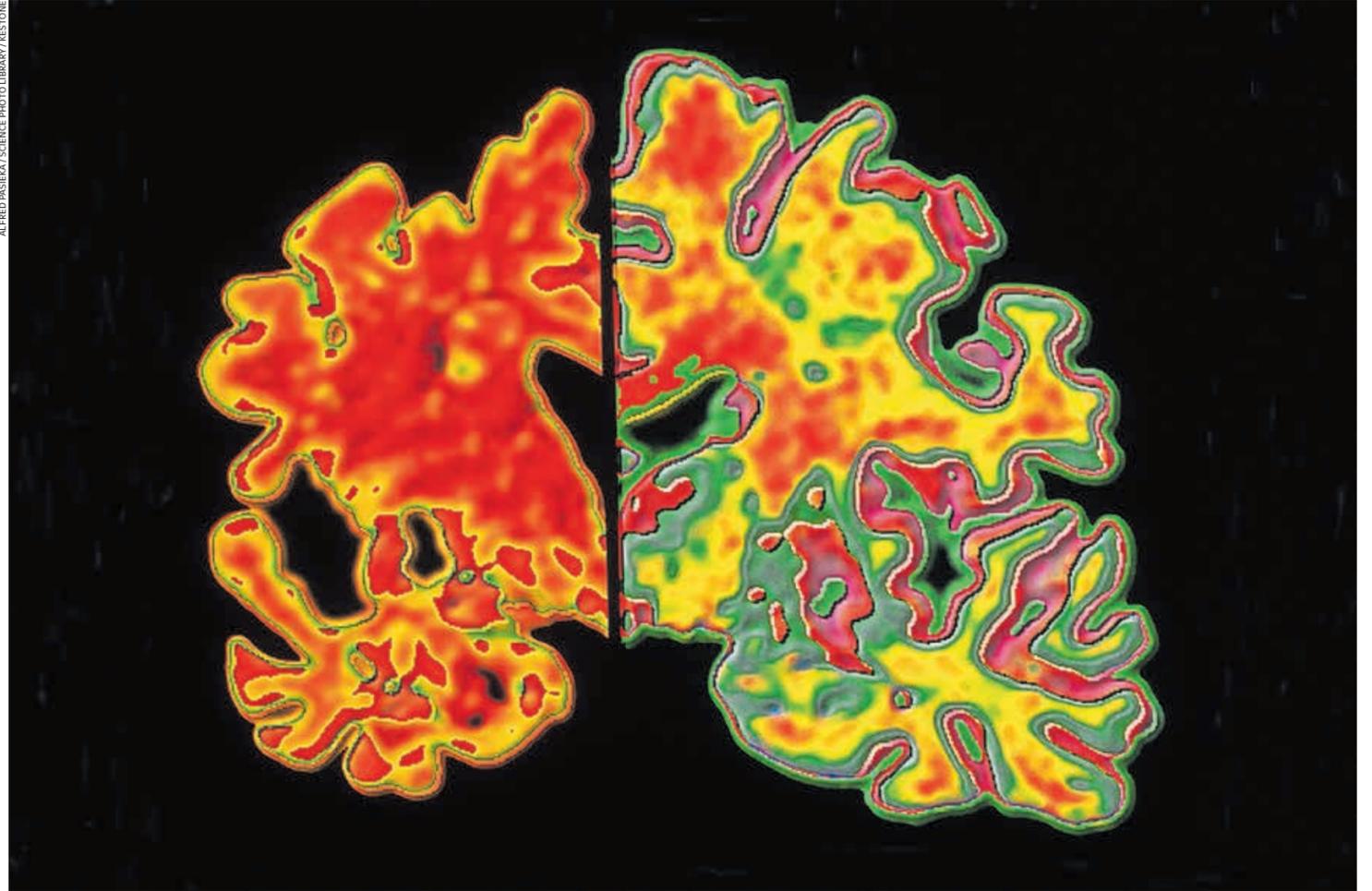
diesen Jahren noch immer Mühe, Alzheimer zu definieren», sagt Lon Schneider, Professor für Psychiatrie, Neurologie und Gerontologie an der Keck School of Medicine der University of Southern California. «Wenn wir mit bildgebenden Verfahren bei jemandem Amyloid-Plaques und Tau-Fibrillen sehen, dann sagen wir, es sei Alzheimer», sagt er. «Das ist gar nicht so viel anders als der Blick durchs Mikroskop im Jahre 1906.» In jenem Jahr beschrieb der deutsche Arzt Alois Alzheimer genau diese beiden Auffälligkeiten - Plaques und Fibrillen - in der Hirnautopsie der Patientin Auguste D. und gab der Krankheit erstmals einen Namen.

Determinismus ist fehl am Platz

Will man die Alzheimerkrankheit behandeln, so gilt es, eine Sequenz von pathologischen Ereignissen zu definieren. «Alzheimer ist eine sehr heterogene Krankheit», sagt Schneider. Es gebe aber wahrscheinlich eine Art Abfolge, auf die man sich verständigen könne. Am Anfang steht die Verklebung von Beta-Amyloid zu Fibrillen und Amyloid-Plaques sowie deren Ablagerung in bestimmten Hirnregionen. Allzu viel Bedeutung sollte man dem aber nicht beimessen. «Die Bildung von Amyloid kann eine Reaktion auf eine Verletzung sein», sagt Schneider. «40 Prozent der Menschen im Alter von 75 haben Amyloid-Plaques in ihrem Hirn, sind aber kognitiv normal.» Was die Verletzung hervorruft, ist bis jetzt unklar. «Es könnte vieles sein», sagt Schneider, «eine Entzündung, ein Umwelteinfluss, eine endogene Veränderung, eine andere Krankheit, einzeln oder in Kombination. Wir wissen es nicht.»

Bei manchen Personen kann die Amyloid-Ablagerung Entzündungsreaktionen hervorrufen: Immunzellen des Gehirns, sogenannte Mikroglia, werden aktiviert, und es kommt in einem nächsten Schritt zur Bildung der Tau-Fibrillen. «Der springende Punkt ist aber, dass das nicht bei allen passiert», sagt Schneider. «Findet man also bei jemandem Amyloid-Plaques im Gehirn, so bedeutet das vielleicht, dass Amyloid seine Aufgabe erfüllt und weiteren Schaden verhindert. Genauso gut könnte es aber sein, dass Entzündungen in Gang sind und die Neurodegeneration voranschreitet.» Tau-Fibrillen können auf sterbende Nervenzellen hindeuten, auf die Neurodegeneration folgt der kognitive Abbau. Doch bei wem dieser Prozess einsetzt und bei wem nicht, lasse sich derzeit nicht vorhersagen. «Wir können Momentaufnahmen machen, aber wir sind nicht in der Lage, den Film zu drehen. Das macht es so schwierig, Interventionen zu planen», so Schneider.

ALFRED PASSENIAT / SCIENCE PHOTO LIBRARY / KESTONE



Das Gehirn eines Alzheimerpatienten (links) ist im Vergleich zu dem eines gesunden Menschen (rechts) stark geschrumpft.

Nach dem Scheitern von Aducanumab stehen derzeit noch drei weitere Wirkstoffe mit ähnlichem Wirkmechanismus in fortgeschrittenen Stadien der klinischen Prüfung. Es sind dies Lecanemab der Firmen Biogen/Eisai, Gantenerumab von Roche und Donanemab der Firma Eli Lilly. Sie alle werden bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung oder leichter Demenz aufgrund einer Alzheimerkrankheit getestet. «Wenn man wetten müsste, dann müsste man wetten, dass diese Antikörper aufgrund der bisherigen Erfahrungen keinen grossen Effekt zeigen werden», sagt Schneider. In einem Brief an das Fachjournal «Science» formulierte er es zusammen mit Kollegen folgendermassen: «So wie das Entfernen von Rauch ein Feuer nicht löscht, hat die Verringerung der Amyloid-Plaques möglicherweise keinen Einfluss auf den Verlauf der Alzheimerkrankheit.» Jeder Wirkstoff sei aber

anders, betont er, die Dosierung sei anders wie auch die Auswahl der Patienten.

Tatsächlich achtet man inzwischen auf eine sorgfältigere Selektion. «Wir müssen lernen, ähnlich wie in der Krebsmedizin, Präzisionsmedizin zu machen», sagt Andrea Pfeifer, CEO der Lausanner Firma AC Immune. «Wir müssen bei den Patienten Amyloid bestimmen, wir müssen aber auch Tau bestimmen und die Therapie dann darauf abstimmen, um in Zukunft positive Ergebnisse erwarten zu können», sagt sie.

Genau das hat Eli Lilly mit ihrem Anti-Amyloid-Antikörper Donanemab gemacht. «Die Ausbreitung der Tau-Fibrillen im Gehirn korreliert sehr gut mit dem Krankheitsverlauf», sagt Pfeifer. Je mehr sich Tau ausgebreitet hat, umso eher zeigen sich Krankheitssymptome. Andrea Pfeifer versteht Alzheimer als eine Amyloid-induzierte Tau-Pathologie. Nach dieser Auffassung kann eine Anti-Amyloid-Therapie nur funktionieren, wenn sich die Tau-Fibrillen nicht schon zu weit ausgebreitet haben. «Ist die Tau-Pathologie bereits zu weit fortgeschritten, werden die Anti-Amyloid-Antikörper nicht mehr viel ausrichten können.» An der Studie von Eli Lilly nehmen deshalb nur Patienten teil, deren Tau-Menge vorher genau gemessen wurde und im mittleren Bereich liegt. Die Ergebnisse werden für 2023 erwartet.

«Tau ist ein wichtiger Akteur», sagt Giovanni Frisoni, «man sollte aber aufpassen, nach dem Amyloid-Dogma nicht einem neuen Dogma zu verfallen.» Denn längst nicht alle Personen mit Tau in ihrem Gehirn erkranken an Alzheimer. Eine Studie beobachtete kognitiv gesunde Personen im Alter von 74 Jahren, die sowohl Amyloid-Plaques als auch Tau-Fibrillen aufwiesen. Nach fünf Jahren hatten weniger als 20 Prozent von ihnen Alzheimer entwickelt, nach 14 Jahren waren es immer noch weniger als 50 Prozent. Dass bei genügend langer Nachbeobachtungszeit alle der Krankheit erliegen würden, ist eine Hypothese, die derzeit weder bestätigt noch verworfen werden kann.

Fest steht, dass die Prozesse, die schliesslich zur Alzheimerkrankheit führen, in aller Stille Jahrzehnte vor der Diagnose einsetzen. Doch was bedeutet das für die Praxis? Wen soll man behandeln und wann? Ein europäisches Forschungsteam unter der Leitung der Universität Genf hat jüngst Daten aus fast 200 Alzheimerstudien analysiert. Die wichtigste Erkenntnis der vor einigen Monaten publizierten Arbeit: Alzheimer ist keine monolithische Krankheit, bei der die gleichen Ursachen die gleichen Wirkungen hervorrufen. Vielmehr dürften es sehr viele verschiedene Faktoren sein, Gene, Hormone, Infektionserreger, Umwelteinflüsse und Lebensstil, die krankheitsfördernd oder aber schützend wirkten und deren Effekte sich dann zum individuellen Krankheitsrisiko aufsummieren.

Ein wichtiger Risikofaktor ist dabei das Apolipoprotein E (ApoE), das im Fettstoffwechsel eine Rolle spielt und beim Men-

«Wir müssen lernen, ähnlich wie in der Krebsmedizin, Präzisionsmedizin zu machen.»

Andrea Pfeifer, CEO AC Immune

schen in drei verschiedenen Varianten vorkommt. ApoE entfernt das Beta-Amyloid aus dem Gehirn. Dabei ist die ApoE4-Variante deutlich weniger effizient als die ApoE3- oder die ApoE2-Variante. Dies könnte erklären, warum Träger der ApoE4-Variante mehr Amyloid-Plaques aufweisen und damit ein erhöhtes Alzheimerisiko haben als Personen mit den beiden anderen Varianten. Obwohl nur etwa 25 Prozent der Bevölkerung ApoE4 haben, machen sie 50 Prozent aller Alzheimerpatienten aus. «ApoE4 erhöht die Wahrscheinlichkeit für Amyloid-Plaques. Diese erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Tau-Fibrillen und diese wiederum das Risiko für Neurodegeneration und Alzheimer», sagt Frisoni. Träger der ApoE4-Variante erkranken im Durchschnitt zehn Jahre früher an Alzheimer als die Träger anderer Varianten.

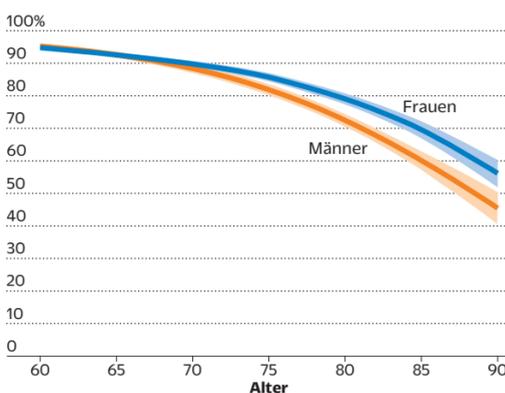
Ab einem Alter von 50 zum Testen

An die Stelle eines deterministischen Modells rücken die Forscher ein probabilistisches. Das bedeutet, dass es bei Alzheimer keine präzisen präklinischen Diagnosen geben wird. Vielmehr werde man - ähnlich wie bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen - Risikoprofile erstellen. «Das könnte zum Beispiel bedeuten, dass sich Menschen mit der ApoE4-Variante ab einem Alter von 50 bis 60 auf Amyloid und Tau testen lassen und, falls dann Therapien einmal verfügbar sein sollten, entsprechend behandelt werden», sagt Frisoni. Bei den anderen könne man zehn Jahre später beginnen. Dabei werden auch Amyloid- und Tau-unabhängige Therapien zunehmend ins Gewicht fallen. «Die Massnahmen zur Risikominderung müssen auf das individuelle Risikoprofil zugeschnitten sein», sagt Frisoni.

Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat die frühzeitige Behandlung und Prävention von Risiken wie Bluthochdruck oder Übergewicht die Fälle von Herzinfarkten oder Schlaganfällen deutlich reduziert. «Auch bei Alzheimer wird es wichtig sein, Menschen mit erhöhtem Risiko frühzeitig zu erkennen und zu behandeln», sagt Frisoni. Alter ist der mit Abstand wichtigste Risikofaktor für Alzheimer. Heute leben in Europa 10 Millionen Menschen mit Demenz, die meisten mit Alzheimer. Die Babyboomer werden die Zahl weiter in die Höhe treiben. Mit der besseren Behandlung von anderen Alterskrankheiten wird es umso wichtiger, auch den Beginn der Alzheimerkrankheit hinauszuzögern. Andernfalls wird der Gewinn an Lebenserwartung in ein längeres Leben mit Alzheimer münden.

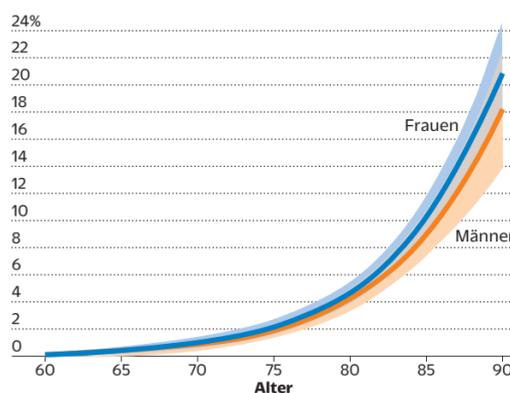
Mit 90 ist jede Zweite noch geistig fit

Anteil Personen ohne kognitive Beeinträchtigung



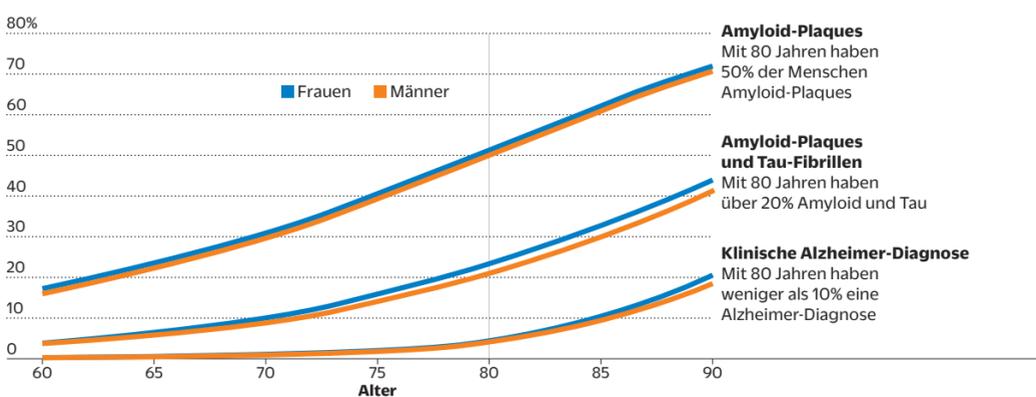
Etwas mehr Frauen erkranken an Alzheimer

Anteil Personen mit klinischer Diagnose



Amyloid im Gehirn bedeutet nicht zwangsläufig Alzheimer

Häufigkeit von Amyloid, Tau und Alzheimer in Abhängigkeit vom Alter



Quelle: DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1971