

Bericht von der Tagung der klinischen Alzheimerforscher (12. CTAD-Kongress - Clinical Trials in Alzheimer's Disease) vom 4.-7. Dezember 2019 in San Diego/USA

Autoren: Oliver Peters, Lutz Frölich, Isabella Heuser (Vorstand der Hirnliga)

Copyright: Hirnliga e.V.

Frei zum Abdruck – auch auszugsweise – unter Nennung der Quelle.

Um einen Beleg der Veröffentlichung wird gebeten <http://www.hirnliga.de/kontakt>

Von der Dosis, die das Gift macht und Totgeglaubten, die neue Hoffnung geben

„Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift, alleine die Dosis macht es, dass ein Ding kein Gift sei“ (Paracelsus, 1538).

Dass die Dosis das Gift macht, und demnach die Menge einer Arznei über deren Wirkung entscheidet, daran wurden jetzt die klinischen Alzheimerforscher beim CTAD-Kongress (Clinical Trials in Alzheimer's Disease) im kalifornischen San Diego/USA erinnert. Das laufende Jahr 2019 schien sich bis zum Oktober mit Blick auf medikamentöse Durchbrüche bei der Behandlung dieser Demenzform, in die vielen erfolglosen Jahre seit 2003, einzureihen. Seit mehr als 15 Jahren gibt es keine Neuzulassung eines Medikamentes zur Behandlung der Alzheimererkrankung obwohl die klinische Forschung insbesondere in der Frühdiagnostik große Fortschritte gemacht hat.

Doch unverhofft gab es jetzt etwas Positives zu vermelden und zwar auf eine ungewöhnliche Weise. Was war geschehen? Bereits im März dieses Jahres waren zwei weitgehend identische Phase-III Studien des Pharmaherstellers Biogen mit dem Antikörper Aducanumab frühzeitig abgebrochen worden, weil bis zu diesem Zeitpunkt vorliegende Zwischenergebnisse den Nachweis einer Wirksamkeit bei länger dauernder Behandlung unwahrscheinlich erscheinen ließen.

Allerdings liess man nach dieser Enttäuschung doch nicht alle Hoffnung fahren: Ca. 3 Monate später, bevor die Zwischenauswertung kommuniziert wurde und während die Studien noch verblindet weiterliefen, analysierte man die dann verfügbaren Daten ein zweites Mal. Während man bei der ersten Wahrscheinlichkeitsberechnung auf einen reduzierten Datensatz angewiesen war, konnten nun etwa 2/3 der geplanten Studiendaten analysiert werden. Es zeigte sich statistisch überzeugend, dass unter der höchsten Dosis des Antikörpers Aducanumab Patienten im Frühstadium einer Alzheimererkrankung besser abschneiden als Placebo-behandelte Patienten, wenn sie mindestens über einen Zeitraum von ungefähr einem Jahr behandelt werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sich neben den entscheidenden klinischen Effekten in Form einer Abschwächung der Krankheitsprogression auch deutliche biologische Effekte (Hinweise auf eine reduzierte Neurodegeneration) zeigten.

Ob die jetzt bekannt gewordenen Ergebnisse für eine Zulassung von Aducanumab ausreichend sind, wird aber von vielen Experten bezweifelt. Nüchtern betrachtet handelt es sich im Wesentlichen „nur“ um hoffnungsvolle Befunde aus zwei abgebrochenen Studien, die manche methodische Fragen offenlassen und anders durchgeführt und ausgewertet worden wurden als ursprünglich geplant. Doch das ist schon sehr viel für ein wahrlich nicht vom Erfolg verwöhntes Forschungsfeld. Für den Hersteller der Substanz ist das für 2020 erwartete Urteil der FDA entscheidend. Dass nur die Hoch-

Dosis Behandlung mit einem Antikörper gegen eine bestimmte Form des Amyloids solche positiven Hinweise auf Wirksamkeit erbrachte, deckt sich mit früheren Hinweisen (z.B. aus den negativen Studien mit Solanezumab) und nährt die Hoffnung, dass auch andere laufende Studien mit vergleichbaren Antikörpern positive Ergebnisse bringen können (Gantenerumab, BAN2401). Ungeachtet dessen beleben die Ergebnisse die schon fast totgegläubte Idee der Forscher, dass die Alzheimererkrankung nicht nur behandelbar im Sinne einer Verbesserung der Symptome sein könnte, sondern tatsächlich gestoppt werden kann.

Die geschilderten Ergebnisse prägten angesichts ihrer möglichen Bedeutung den diesjährigen CTAD-Kongress, aber es wäre falsch zu behaupten, dass es ansonsten nichts zu berichten gäbe. Das National Institute of Health präsentierte einen aktuellen Überblick zum Umfang und den Inhalten der Förderung des National Alzheimer Project Act (NAPA), welches zum erklärten Ziel hat, Alzheimer bis zum Jahr 2025 zu besiegen. Die beeindruckende Zahl von 3 Milliarden Dollar (Steigerung in 2019 gegenüber dem Vorjahr um 425 Mio) wurden im laufenden Jahr an Fördermitteln ausgegeben. Dabei erhielten besonders antiinflammatorische Ansätze einen erheblichen finanziellen Förderungsaufwuchs. Aber auch Therapien, die sich auf die Bekämpfung der Tau-Pathologie konzentrieren (um die 20%) sind weiter stark im Fokus. Unverändert im Jahresvergleich bleiben die anteilige Förderung für APOE-/Lipid- und Lipoprotein-basierte Ansätze, Proteostase und Proteinopathien, synaptische Plastizität und Neuroprotektion, Neurotransmitter, Wachstumsfaktoren und Hormone. Eine neue Forschungsrichtung stellt die Erkundung der Verbindung zwischen dem Darmmikrobiom und neuropathologischen Veränderungen im Gehirn dar. Diese Forschung wird sicherlich erst, wenn überhaupt, in vielen Jahren Früchte tragen können, obwohl eine erste Substanz mit vermeintlich diesem Wirkmechanismus aktuell in China zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassen wurde.

Was aber könnte in mittelbarer Zukunft, also insbesondere bis 2025, wenn Alzheimer laut den Vorgaben der amerikanischen Administration besiegt sein soll, Anti-Amyloid basierte Strategien, die sich auf Basis der aktuellen Befunde bis dahin etabliert haben könnten, beim Kampf gegen die Neurodegeneration und drohende Demenz unterstützen? Nicht Wenige glauben, dass nur eine Kombination von verschiedenen Therapieansätzen, ggf. im Sinne einer individualisierten Medizin, der Komplexität der Alzheimererkrankung gerecht wird. Große Beachtung bekommen in diesem Zusammenhang die gegen das Tau-Protein gerichteten Therapiestrategien, welche mittels Antikörpern versuchen die pathologische Eiweiße aus dem extrazellulären Raum auszuleiten, mit dem Ziel die Ausbreitung der Neurodegeneration zu verhindern. Gleich mehrere gegen das Tau-Protein gerichtete Antikörper befinden sich in weltweit durchgeführten Phase-II Studien. Das Problem: Es ist unklar wie viel pathologisches Tau-protein überhaupt extrazellulär vorhanden und einer Antikörper-basierten Therapie zugänglich ist. Ähnlich wie bei der Amyloidhypothese muss also auch hier die klinische Forschung zeigen, was die Befunde aus der Grundlagenforschung wert sind und ob sich dieser neue Behandlungsansatz für den Menschen nutzbar machen lässt.

Die Daten einer weiterer Phase-III Placebo-kontrollierten Therapiestudie zur Wirksamkeit einer Form der „Blutwäsche“ (Plasmapherese) erhielten auf dem CTAD ein geteiltes Echo vom Fachpublikum. Die Idee ist nicht neu, aber noch nie zuvor wurden in einer klinischen Studie der Phase 3 so viele Patienten Placebo-kontrolliert behandelt. Jetzt berichtet die in den USA und Spanien durchgeführte AMBAR-Studie positive Ergebnisse. Durch Plasmapherese werden Teile des Blutplasmas, also im Wesentlichen Proteine, bei Alzheimerpatienten entfernt und durch „neues“ Protein, einem Albumin, ersetzt. Dieses körperlich potentiell belastende und mit Nebenwirkungen behaftete Prozedere, zeitigte bei den Behandelten signifikant positive Effekte bei allen klinischen Outcome-Variablen. Das Problem hierbei: Der Wirkmechanismus ist unklar und die Invasivität des Verfahrens setzt Grenzen in der Anwendung. Interessant allerdings ist der Befund, dass bereits schwerer betroffene Patienten

mit weiter fortgeschrittener Alzheimerdemenz im Vergleich zu frühen Erkrankungsstadien mehr zu profitieren scheinen.

Für die Zukunft interessant erscheinen auch die jetzt am Übergang von Phase 1 zu Phase 2 stehenden antiinflammatorischen Ansätze zur Behandlung der Alzheimererkrankung, z.B. der gegen den TREM2-Rezeptor gerichtete Antikörper AL002 mit agonistischer Wirkung. Durch die Aktivierung des Rezeptors werden nachweislich Mikrogliazellen stimuliert; dieses Medikament soll eine Verlangsamung der Krankheitsprogression erzielen. Die Evidenz für die Wirksamkeit von Antiphlogistika stammt aus epidemiologischen Studien. Ob sich das Konzept in einen wirksamen Behandlungsansatz übersetzen lässt, können einmal mehr nur klinische Studien zeigen.

Zusammenfassend hat der diesjährige CTAD-Kongress zwar nicht den seit vielen Jahren erhofften, unzweifelhaften Durchbruch für die Behandlung der Alzheimererkrankung verkünden können, aber im Gegensatz zu den Vorjahren, die im Wesentlichen geprägt waren von durchweg negativen Ergebnissen, haben die klinischen Alzheimerforscher spürbar neuen Mut geschöpft. Es besteht die berechtigte Hoffnung, dass basierend auf den jetzt vorliegenden Ergebnissen, die Vision eines Durchbruchs im Sinne einer oder sogar mehrerer Neuzulassungen bis 2025 nicht mehr utopisch erscheint.