

Bericht über den Workshop der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 25.04.2018 in Berlin

Neue Diagnostik- und Therapieansätze bei Morbus Alzheimer

Dr. Kristian Löbner, Sprecher des Vorstands der Paul-Martini-Stiftung und Medizinischer Direktor MSD Sharp & Dohme, begrüßt die über 100 Teilnehmer, stellt die vom vfa getragene Stiftung vor und führt kurz in das Thema dieses gemeinsam von Prof. Dr. Stefan Endres (Universität München) und Prof. Dr. Frank Jessen (Universitätsklinikum Köln), organisierten Workshops ein.



©Paul-Martini-Stiftung

Demographie und Grundlagen

Prof. Dr. Gabriele Doblhammer-Reiter, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Standort Bonn, und Lehrstuhlinhaberin für Empirische Sozialforschung und Demographie, Universität Rostock, stellt die **Demographische Entwicklung und Trends bei Demenzen** vor. Jedes Jahr nimmt die Lebenserwartung in Deutschland um 2-3 Monate zu. Der Anteil der gesund bzw. krank verbrachten Zeit im Alter – gemessen an der Pflegebedürftigkeit – ist je nach Region recht unterschiedlich. Bei Pflegestufe III überwiegt die Kompression (zusätzlich gewonnene Lebenszeit führt nicht zu Verlängerung der Krankheitszeit), bei allen Pflegestufen zusammen dagegen die Expansion (Zunahme der Krankheitszeit). Bei Demenz steigt die Inzidenz bis zum Alter von 95 Jahren und nimmt dann wieder ab. Im Vergleich 2006/7 zu 2009/2010 ging die Inzidenz für Demenz im Westen Deutschlands um 11 % zurück; im Osten ist sie dagegen gleichgeblieben. Bei der Prävalenz gibt es folgende Trends: von 2007-2012: Rückgang im Westen, leichte Zunahme im Osten. Künftig ist insbesondere durch die weiterhin steigende Lebenserwartung eine Zunahme der Zahl der Demenz-Patienten zu erwarten. Der sich bisher abzeichnende Rückgang bei der Inzidenz reicht nicht aus, um den absoluten Anstieg vollständig zu kompensieren. Abschließend appelliert Doblhammer-Reiter, die bekannten Risikofaktoren für Demenzen, insbesondere zu wenig Bewegung, Rauchen und niedrige Bildung, aber auch Bluthochdruck und Diabetes, anzugehen.



©Paul-Martini-Stiftung

Prof. Dr. Christian Haass, Ludwig-Maximilians-Universität München und DZNE, Standort München, erläutert die **Pathophysiologie (Amyloid-Hypothese) von Morbus Alzheimer**.

Einleitend stellt er die Amyloidkaskade Amyloid – Plaque – Bündel – Zelltod, die Entstehung von Plaques und die Rolle von Beta- und Gamma-Sekretasen vor. Hinweise zur entscheidenden Rolle von Amyloid geben Befunde, dass alle bisher mit Alzheimer assoziierten Gene die Amyloid-Produktion verändern, und insbesondere folgende Mutationen: Trisomie 21, APP-, Präsenilin- und Island-Mutation.

Amyloid allein reicht allerdings nicht aus, um Alzheimer auszulösen; hierzu bedarf es weiterer Faktoren. Therapeutische Ansatzpunkte sind Gamma-Sekretase-Hemmer, die aber auch für die Zelldifferenzierung wichtig sind, weshalb einige Alzheimer-Studien abgebrochen werden mussten, sowie Beta-Sekretase-Hemmer; diese werden zwar auch für den Aufbau der Myelinschicht benötigt, aber nur in frühem Kindesalter. In früheren Impfstudien konnten zwar Amyloid-Plaques reduziert, aber der Gedächtnisverlust nicht gestoppt werden, und es traten bei einigen Teilnehmern Hirnödeme auf. Daher wurden Antikörper entwickelt, die über die Aktivierung der Mikroglia, einer Art Immunsystem des Gehirns, funktionieren. Um in realistischem Zeitrahmen Effekte zu erfassen, werden Studien zur vorbeugenden Behandlung bei Patienten mit genetischer Belastung durchgeführt. Abschließend weist Haass auf einige solcher Studien hin und nennt als Ziele der Alzheimerforschung die Etablierung präsymptomatischer Diagnosen, die Minimierung von Nebenwirkungen und die Validierung neuer Targets.



©Paul-Martini-Stiftung

Prof. Dr. Eckhard Mandelkow, DZNE, Standort Bonn, stellt in seinem Vortrag **Pathophysiologie (Tau-Hypothese) von Morbus Alzheimer** klar, dass es eigentlich keine eindeutige Tau-Hypothese gebe – außer, dass es bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen pathologisch verändert auftritt (z. B. Alzheimer, Parkinson, ALS).

Das intrazelluläre Tau-Protein sei sehr gut löslich im Gehirn; komme es aber zur abnormalen Aggregatbildung, könne dies zusammen mit anderen Faktoren zu Erkrankungen wie Alzheimer, aber auch Morbus Parkinson oder frontotemporaler Demenz führen. Tau übt eine wichtige Transportfunktion in den Axonen aus, die eine beträchtliche Länge haben können. Eine Aggregation von Tau wird durch Konformationsänderungen getriggert, und solche Aggregate können inzwischen durch nicht-invasive Diagnostik (PET-Tau mit Markern) nachgewiesen werden. Anschließend stellt Mandelkow Wurm- und Mausversuche vor, bei denen toxisches Tau ausgeschaltet werden konnte. Dies führte dazu, dass die Versuchstiere wieder Synapsen bildeten und verloren gegangene Fähigkeiten wiedergewannen. Strategien, die bezüglich Tau verfolgt werden, zielen darauf ab, Tau-Level zu senken, falsch gefaltetes Tau zu reduzieren oder die Aggregatbildung zu verhindern. Abschließend stellt er die bisher – allerdings ohne Erfolg – geprüften Kandidaten gegen Tau vor sowie mögliche künftige Therapieansätze wie Antisense-Substanzen und Immuntherapien.



©Paul-Martini-Stiftung

Prof. Dr. Michael Heneka, Universitätsklinikum Bonn, referiert zu **Immunologische Mechanismen von Morbus Alzheimer**. Besondere Bedeutung haben dabei die Mikroglia, die auf β -Faltblattstrukturen exogener (z.B. auf Bakterienoberflächen) wie endogener Natur ansprechen. Sie reagieren darauf mit der Ausschüttung proinflammatorischer Botenstoffe und Phagozytose und vernachlässigen dabei ihre übrigen Funktionen. Es kommt zur Reduktion der Informationsspeicherung und zum Verlust von Synapsen, Axonen und Dendriten. Viele der seltenen Alzheimer-fördernden Mutationen betreffen Gene mit Bedeutung für das Immunsystem. Die Aktivierung des NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domain 3) Inflammasoms, das über viele Spezies hinweg hoch konserviert ist, zeigt die Mikroglia-Aktivierung durch Amyloid β im Gehirn an. Im Gehirn von Alzheimer-Patienten ist diese Aktivierung stark erhöht. ASC (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD) speck (Aggregat aus NLRP3 und ASC), das aus sterbenden Mikrogliazellen freigesetzt wird, bindet an extrazelluläres Amyloid β und führt zur Bildung von Amyloid-Oligomeren und Aggregaten und zur Inflammasom-getriebenen Ausbreitung der Amyloid β -Pathologie. Dies konnte in in-vivo-Seeding-Modellen gezeigt werden. Inzwischen gibt es Analysemethoden für ASC speck-Amyloid β , und es sind entsprechende Inhibitoren in Entwicklung.



©Paul-Martini-Stiftung

Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. Frank Jessen präsentiert die **Diagnostische Konzeption bei Morbus Alzheimer – Relevanz für Früherkennung und Demenz-Prävention**. Einleitend stellt er die Alzheimer Konsensus-Kriterien von 1984 (NINCDS-ADRDA) vor, die auf einem rein klinischen Konzept beruhen. Eine sichere Alzheimer-Diagnose war nur post mortem möglich, eine wahrscheinliche durch Ausschluss-Diagnose. Die diagnostische Genauigkeit der Alzheimer-Demenz im Vergleich zur post mortem-Diagnose liegt im Routineversorgungssetting bei 60 – 70 %. Inzwischen beruht die Diagnose auf neueren Diagnostikmethoden, insbesondere im Liquor und PET, und es stehen folgende Alzheimer-Biomarker zur Verfügung: Amyloid, Tau und Neurodegeneration, und zwar im Liquor und PET, und die Neurodegeneration zusätzlich auch durch MRT. Mit Biomarkern ist eine Prädiktion der Demenz in Risikostadien (MCI (leichte kognitive Störung) und SCD (subjektive kognitive Verschlechterung)) möglich. Dies ist sowohl für therapeutische als auch präventive Ansätze von hoher Bedeutung. Abschließend zeigt Jessen die Anfang April 2018 publizierte neue Alzheimer-Klassifizierung des US National Institute of Aging und der Alzheimer's Association, die auf einem reinen Biomarker-Konzept basiert: Alzheimer-Diagnose bei positivem Nachweis von Amyloid- β und Tau mit positivem oder negativem Neurodegenerations-Nachweis. Bei positivem Amyloid β , aber negativem Tau in Verbindung mit einem positiven oder negativen Neurodegenerations-Nachweis spricht man von einem Alzheimer-Kontinuum.



©Paul-Martini-Stiftung

Prof. Dr. Emrah Düzel, DZNE, Standort Magdeburg, spricht über **Bildgebung (MR und PET) bei Morbus Alzheimer**. Zum Verständnis der Entwicklung und Therapie von Alzheimer ist es wichtig, das Zusammenspiel folgender Parameter zu ergründen: molekulare Pathologie, Neurodegeneration, neuronale Funktionseinschränkung und klinische Beeinträchtigung. Hierfür stehen mit PET, MRT und funktioneller MRT entsprechende Diagnoseinstrumente zur Verfügung. Um im Rahmen des DZNE vergleichbare Daten aus den Messungen zu erhalten und die Qualität der Bildgebung zu verbessern, wurde das Nationale Neuroimaging Netzwerk geschaffen, das die Bildgebung an allen DZNE Standorten koordiniert. Dieses verfügt u.a. auch über 7 Tesla MRT-Geräte, die in einem europäischen Verbund erprobt werden, und einen Hirnscanner, der MRT und PET kombiniert. Düzel erläutert die Ziele der DELCODE-Studie, bei der gesunde Personen, solche mit subjektiven oder leichten Gedächtnisstörungen und Personen mit einer Alzheimer Erkrankung über mehrere Jahre hinweg untersucht werden. Ziel dieser Studie ist es, Verfahren zu entwickeln, die frühe Krankheitsstadien charakterisieren und eine bessere Vorhersage des Krankheitsverlaufs ermöglichen. Erste Daten dieser Studie zeigen, dass Amyloid- β und Tau unterschiedliche Hirnfunktionen und Gedächtnisinhalte beeinträchtigen. Die weitere Entschlüsselung der Zusammenhänge zwischen molekularen Veränderungen, neurodegenerativen Veränderungen und neuronaler Funktion bildet die Basis für neue funktionelle und kognitive Assays für Diagnose und Verlauf der frühesten Stadien von Alzheimer.



©Paul-Martini-Stiftung

Prof. Dr. Richard Dodel, Universitätsklinikum Essen, zeigt **Therapiestrategien für Morbus Alzheimer (Perspektive aus der universitären Forschung)** auf. Wegen der sehr langen Vorlaufzeit der Veränderungen im Gehirn kommen Therapieansätze bei der Alzheimer-Krankheit zu spät. Deshalb sind alle Alzheimer-Studien der letzten 15 Jahre ergebnislos verlaufen. Derzeit laufen Studien, bei denen zuvor gescheiterte Kandidaten erneut mit Personen in früherem Stadium der Erkrankung geprüft werden. Dazu gehören der A4 Trial mit Solanezumab, DIAN mit Gantenerumab, Solanezumab und BACE sowie die APOE4 Studie mit Crenezumab. Bezüglich der Studienpopulation verweist er auf die neuen US-Forschungskriterien, die europäischen IWG-2 (International Working Group)-Kriterien für die Forschung und die neue EMA Guideline zur klinischen Entwicklung von Alzheimer-Medikamenten vom Februar 2018, die ab September 2018 zur Anwendung kommen soll. Diese sieht eine Studiendauer von mindestens 18 Monaten mit mindestens 300 Patienten vor, wobei aber eher 24-36 Monate erwartet werden. Das übersteigt bei weitem die finanziellen Möglichkeiten der Akademia in Deutschland. Ethische Fragen resultieren aus der Notwendigkeit, kognitiv (noch) gesunde Personen für Studien zu screenen; darüber hinaus ist oftmals eine nuklearmedizinische Untersuchung notwendig, die zu einer gewissen radioaktiven Belastung führt; und dass zuvor gescheiterte Substanzen jetzt im präklinischen Alzheimer-Stadium geprüft werden.



©Paul-Martini-Stiftung

Perspektiven

PD Dr. Vera Zingler, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, gibt eine **Übersicht über erfolglose und über laufende Medikamentenstudien bei Morbus Alzheimer**. Zur symptomatischen Therapie von Alzheimer Patienten sind von der FDA vier Wirkstoffe zugelassen, zuletzt 2003 Memantin. Von 2002 bis 2012 wurden 244 Substanzen in 413 Studien geprüft, die bis auf Memantin alle ihre primären Endpunkte nicht erreichten (99,6 % gescheitert). Derzeit sind 130 Kandidaten in klinischer Entwicklung, davon ca. drei Viertel zur Behandlung der zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung (disease modifying drugs) und ein Viertel zur Reduzierung der Symptome: 29 in Phase I, 67 in Phase II und 34 in Phase III. Die Finanzierung dieser Studien erfolgt etwa zu zwei Dritteln allein durch Firmen und zu einem Drittel durch die Akademia oder durch Kooperationen. Als Knackpunkte bei der Entwicklung von Alzheimer-Medikamenten sieht sie unter anderem: Lücken im Verständnis der Pharmakologie und Pathophysiologie, Design der Studie incl. Studienpopulation, Studiendauer und Endpunkte sowie Datensammlung und -auswertung. Zu Endpunkten verweist sie auf die entsprechende FDA draft guidance für Alzheimer im frühen Erkrankungsverlauf, in der für jedes Stadium Endpunkte vorgeschlagen werden. Abschließend stellt sie die Aktivitäten von Roche im Bereich Diagnostik und Therapie von Alzheimer vor und stellt fest, dass trotz der vielen Rückschläge weiterhin viele Firmen in der Alzheimer-Forschung aktiv sind. Dabei sei aber zu erwarten, dass man bei einer so komplexen Erkrankung wahrscheinlich auch Kombinationstherapien wird untersuchen und einsetzen müssen.



©Paul-Martini-Stiftung

Prof. Dave Morgan, Ph.D., Michigan State University Alzheimer's Alliance, berichtet in seinem englischen Vortrag über **Lessons learned from immunotherapies and future directions for therapies of Alzheimer's disease**. Nachdem 2002 eine Studie mit einem aktiven Impfstoff gegen Amyloid wegen einiger Fälle von Meningoencephalitis (6 %) gestoppt wurde, begann man, passive Immunisierungen mit monoklonalen Antikörpern (MAbs) zu entwickeln. Da MAbs nur schlecht die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, nutzt man die periphere Sink-Hypothese: Verringerung der Aggregation durch Wegfangen von Amyloid in der Peripherie. Dies gelang auch, allerdings zeigten sich Probleme: ARIA (Amyloid-related imaging abnormalities) in Form von Ödemen oder Blutungen (ARIA-E, ARIA-H). Dies könnte – wie Mausversuche gezeigt haben – an einem Anstieg des vaskulären Amyloid β liegen. Anschließend erläutert Morgan die Eigenschaften und Targets der in bisherigen Studien gescheiterten MAbs Bapineuzumab, Solanezumab, Gantenerumab, Crenezumab, Ponezumab sowie von BAN2401, Aducanumab und PBD-C06 und weist auf



©Paul-Martini-Stiftung

die derzeit laufenden großen Alzheimer-Studien hin: A4 (Abschluss Mitte 2022) DIAN (Abschluss Ende 2023) und Tommorrow (Pioglitazon; Abschluss: Mitte 2019). Abschließend stellt Morgan den von ihm konzipierten "clinical testing truck" vor, mit dem potenziellen und tatsächlichen Studienteilnehmern ein niedrighschwelliges Angebot zur Beteiligung an frühen Alzheimer-Studien gemacht werden kann.

Prof. Dr. Stefan Endres verweist in seinem Schlusswort auf die Stellungnahme der Bundesärztekammer zum Umgang mit prädiktiven Tests auf das Risiko für die Alzheimer Krankheit, äußert verhaltenen Optimismus bezüglich Fortschritten für Alzheimer-Patienten wegen der vorgestellten neuen Erkenntnisse und dankt abschließend den Referenten für ihre Vorträge, den Teilnehmenden für ihre regen Beiträge und der PMS-Geschäftsstelle für die gute Vorbereitung, Durchführung und Kommunikation (Pressemitteilung) dieses Workshops.



©Paul-Martini-Stiftung

Berlin, 14. Mai 2018