

Keine Zulassung für Anti-Amyloid-Therapien der idiopathischen Alzheimerschen Erkrankung in Europa

Therapeutischer Rückschlag oder neue Chance?

Prof. Dr. med. Horst-Werner Korf

In der Ausgabe 7/8 2024 des Hessischen Ärzteblatts wurden die Amyloid-basierte Therapie und ihre Erfolge bei der Behandlung der Alzheimer Erkrankung durch Herrn Kollegen Johannes Pantel ausführlich erörtert [1]. Im vorliegenden Artikel werden diese „Erfolge“ einer kritischen Analyse unterzogen, zumal die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) inzwischen beschlossen hat, diese Therapien in Europa nicht zuzulassen [2].

Unterscheidung zwischen familiärer und sporadischer Form der Alzheimer Erkrankung

Bei der Alzheimer Erkrankung ist eine vererbte, familiäre Form von der sporadischen Form, dem sog. Alters-Alzheimer zu unterscheiden. Die vererbte Variante ist selten (weniger als 3 % der Fälle) und manifestiert sich bei meist jüngeren Menschen (ab 35 Jahren). Die veränderten Gene kodieren das Amyloid Precursor Protein (APP), Presenilin [3] und APOE4 [4]. Die meisten Patienten (ca. 90 %) erkranken jedoch an der sporadischen Form der Alzheimer Erkrankung. Die wichtigsten Risikofaktoren für diese Form sind das

Alter und vermutlich auch Umwelteinflüsse, die allerdings noch nicht genau definiert sind.

Charakteristische Veränderungen im Gehirn

Seit der Erstbeschreibung der Erkrankung durch Alois Alzheimer im Jahre 1906 [5] gelten zwei in der Endhirnrinde nachweisbare Veränderungen als charakteristische Krankheitsmerkmale: die innerhalb der Nervenzellen, also intrazellulär nachweisbaren Neurofibrillen-Veränderungen und die extrazellulär lokalisierten Amyloid-Ablagerungen (senilen Plaques), Abb. 1.

Die „Amyloid-Kaskaden-Hypothese“ und ihre Bedeutung für die Medikamentenentwicklung

Seit den 1990er-Jahren hat sich eine „Amyloid-Euphorie“ entwickelt und die Amyloid-beta-Ablagerungen werden seither von einer dominanten Gruppe von Alzheimer-Forschern auch bei der sporadischen Form als Hauptauslöser der Erkrankung angesehen. Die 1992 aufgestellte „Amyloid-Kaskaden-Hypothese“ [6]

geht davon aus, dass Amyloid-beta der initiale Trigger der Neurodegeneration ist. Der lineare und leicht nachvollziehbare Ansatz der Kaskade wurde extrem populär, auch wenn sich früh abzeichnete, dass diese reduktionistische Sicht das Krankheitsgeschehen nicht adäquat abbildet. Die Alzheimer-Amyloid-Community

war sehr aktiv in diesen Jahren, und es war schwer, alternative Ideen einzubringen oder die dominierende These gar anzuzweifeln [7]. Ausgehend von der „Amyloid-Kaskaden-Hypothese“ wurden monoklonale Antikörper entwickelt und in translatorischen, präklinischen und klinischen Untersuchungen getestet (Aducanumab [8], Lecanemab [9], Donanemab [10]). Ihr Einsatz wurde als Beginn einer neuen Ära in der pharmakologischen Demenzbehandlung gefeiert. Die Applikation der Antikörper führte zwar zu einer Reduktion der Amyloid-beta-Ablagerungen, aber nicht zu einer überzeugenden Steigerung der kognitiven Leistungen der Betroffenen. Auch sind die Therapien mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen behaftet [11]. Weiterhin ist interessant, dass mindestens 30 % der älteren Menschen Amyloid-beta-Protein-Ablagerungen im Gehirn aufweisen, ohne unter auffälligen kognitiven Einschränkungen zu leiden. Alle diese Befunde lassen die Rolle des Amyloid-beta als initialen Krankheitsauslöser stark anzweifeln und es erscheint daher nachvollziehbar, dass die EMA die auf Amyloid-zielende Therapie mit monoklonalen Antikörpern nicht zugelassen hat. Ob diese Entscheidung einen „Rückschlag für Europa“ bedeutet [2] oder sie die Erforschung und Entwicklung alternativer zielführenderer Therapieoptionen beflügelt, wird die Zukunft weisen.

Neurofibrillen-Veränderungen

Hierbei handelt es sich um in den Nervenzellen lokalisierte Proteinablagerungen, die sich mit Versilberungstechniken (Gallyas-Versilberungen) und immunzytochemischen Methoden im Gehirn von Patienten sichtbar machen lassen. Heute wissen wir, dass die Veränderungen auf ein abnormal phosphoryliertes Tau-Protein zurückzuführen sind. Normales Tau interagiert mit neuronalen Mikrotubuli, die eine

Neurofibrillenveränderungen



Amyloid-Ablagerungen

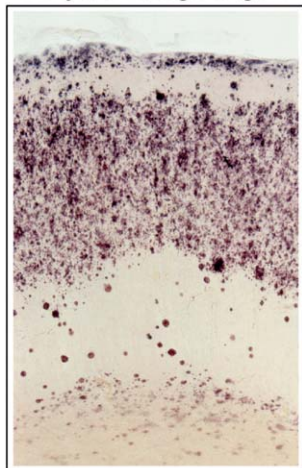


Abb. 1: Neurofibrillenveränderungen (li.) und Amyloid-Ablagerungen (re.)

Fotos: Abdruckgenehmigungen liegen dem Autor vor

entscheidende Rolle beim axonalen Transport spielen (Abb. 2). Durch die abnormale Phosphorylierung des Tau-Proteins kommt es zu einer Destabilisierung der neuronalen Mikrotubuli, einer Störung des axonalen Transports und einer Aggregation von Tau-Protein, die sich als neuronale Fibrillen, neuronal tangles und Neurofibrillen manifestieren.

Mit ihren systematischen Studien zur Tau-Pathologie konnten Heiko und Eva Braak an der Dr. Senckenbergischen Anatomie in Frankfurt bahnbrechende Erkenntnisse gewinnen und legten 1991 auf Grund der Verteilung der pathologischen Tau-Aggregate in der Rinde des Endhirn (Telencephalon) eine Stadieneinteilung der Erkrankung vor (Braak-Stadien I-VI) [12, 13] (Abb. 3, nur online), die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) übernommen wurde. Die Untersuchungen erbrachten die folgenden relevanten Ergebnisse: Die Neurofibrillenveränderungen sind bereits bei jüngeren Menschen nachweisbar [12–14], die keine klin-

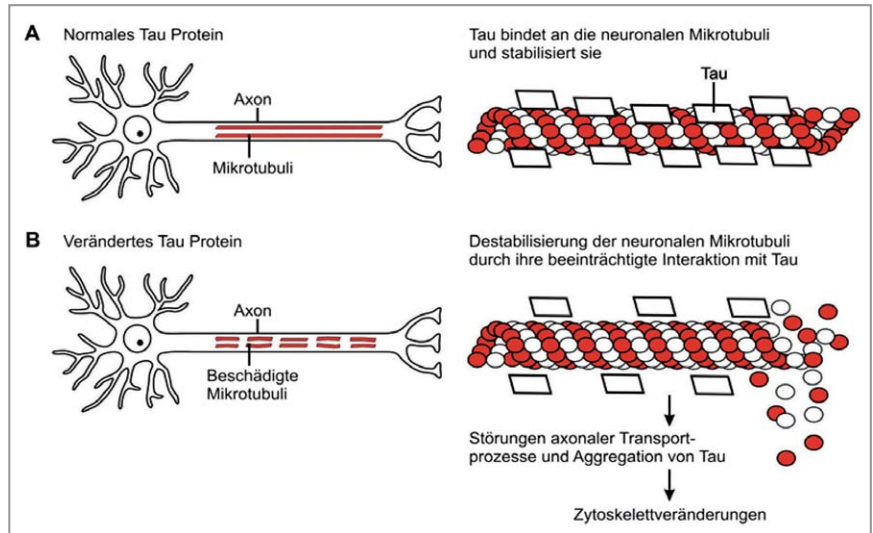


Abb. 2: Tau-Protein

nischen Symptome zeigen und nehmen mit zunehmendem Alter kontinuierlich zu. Die Veränderungen sind nicht zufällig verteilt, sondern sie folgen einem stereotypen Muster, das den neuronalen Verbindungen zwischen den betroffenen

Hirngebieten folgt. Man kann daher die Alzheimer Erkrankung auch als „Konnektivitätspathologie“ [15] einordnen. Heiko Braak hat auf Grund dieser Befunde spekuliert, dass ein prionenähnlicher Mechanismus an der Ausbreitung der Neurofi-

Foto: Aus „Forschung Frankfurt“ 1999, Abdruckgenehmigung liegt dem Autor vor

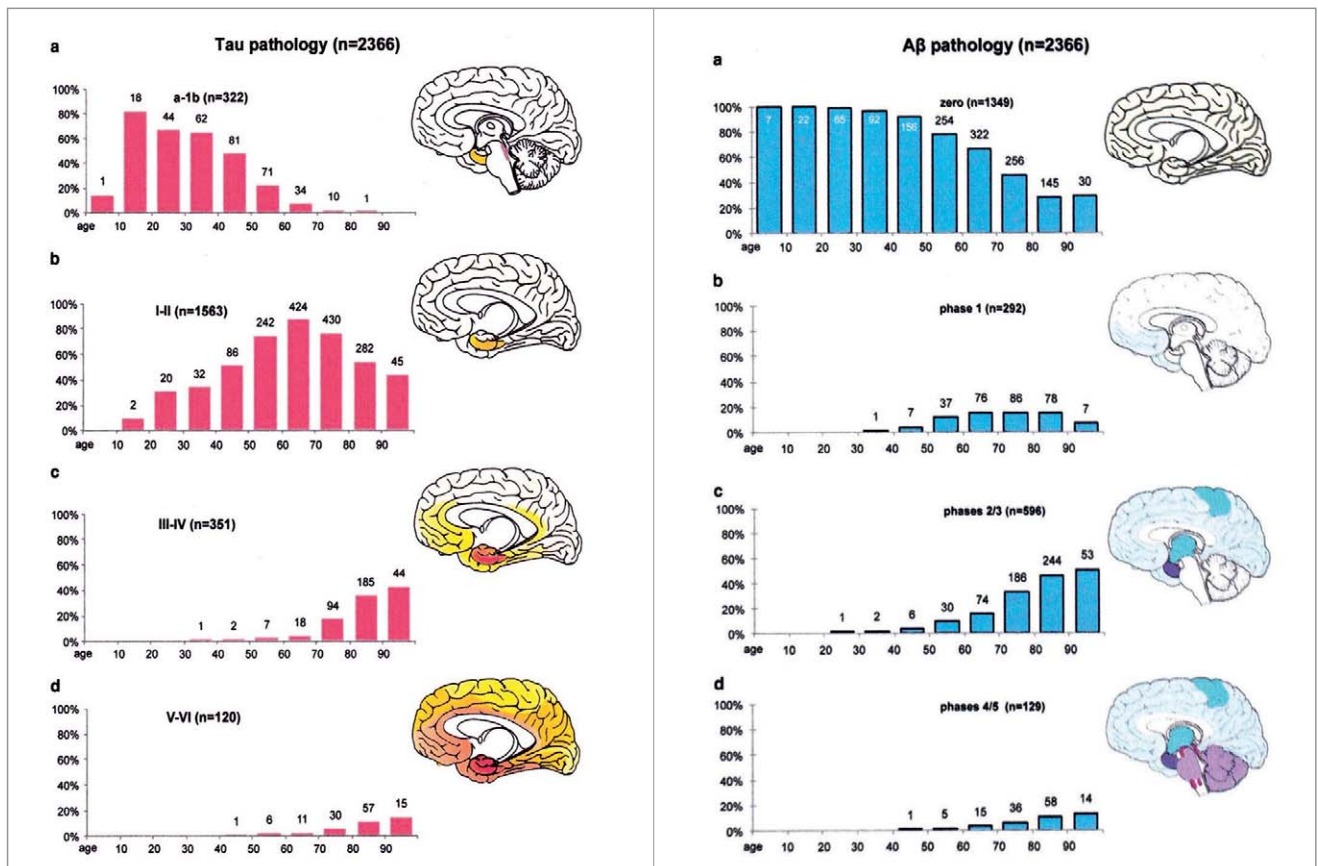


Abb. 5: Rot: Auftreten der Tau-Pathologie in Abhängigkeit des Alters und der Braak-Stadien. Blau: Amyloid-Ablagerungen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten. → Amyloid-Ablagerungen treten viel später auf als die Neurofibrillenveränderungen.

Abbildungen aus [14], Abdruckgenehmigung liegt dem Autor vor

brillenpathologie beteiligt ist, der durch „sekundäre“, noch nicht bekannte Auslöser getriggert wird [14]. Die neuropathologischen Befunde stehen im Einklang mit klinischen Beobachtungen und weisen darauf hin, dass die Erkrankung schleichend einsetzt und dann über Jahre und Jahrzehnte hinweg kontinuierlich voranschreitet und die Symptome entsprechend immer ausgeprägter werden. Anders als bei der Parkinsonschen Erkrankung, bei der Ablagerungen auch im peripheren Nervensystem nachweisbar sind [16], sind die Neurofibrillenveränderungen bei der Alzheimerschen Erkrankung auf das Zentralnervensystem beschränkt. Neurofibrillenveränderungen finden sich jedoch nicht nur in der Endhirnrinde, sondern auch in Kerngebieten des Hirnstamms, die in das Telencephalon projizieren (z. B. die serotoninhaltigen Raphekerne und der noradrenerge Locus coeruleus) [17], Abb. 4 (nur online). Die Veränderungen im Hirnstamm manifestieren sich früher als die Veränderungen in der Endhirnrinde, so dass hier der „Port of Entry“ für die sekundären Prozesse sein könnte, die den Krankheitsprozess weiter triggern.

Ein entscheidender Befund für das Verständnis und die Einordnung der Mechanismen, die zur Entstehung und Entwick-

lung der Alzheimer Erkrankung beitragen, ist, dass sich die Neurofibrillenveränderungen wesentlich früher manifestieren als die Amyloidablagerungen [14] (Abb. 5). Bereits aus dieser zeitlichen Diskrepanz lässt sich folgern, dass die Amyloidablagerungen nicht als Trigger für die Entstehung der Krankheit verantwortlich sein können, sondern in ihrer Folge auftreten. Auch korrelieren die Neurofibrillenveränderungen wesentlich besser mit der Verminderung kognitiver Leistungen als die Amyloidablagerungen [18].

Insofern könnte ein vielversprechender therapeutischer Ansatz darin bestehen, die Entstehung der Neurofibrillenablagerungen zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen. Die Umsetzung eines solchen Ansatzes dürfte jedoch nicht leicht sein, da es sich primär um intrazelluläre Veränderungen handelt und die entsprechenden Wirkstoffe in die Nervenzellen gelangen müssen. Proteomics-Analysen zeigen eine Interaktion zwischen hyperphosphorylierten Tau und proteosomalen sowie lysosomalen Abbauprozessen [19], die daher therapeutische Ziele sein könnten.

Auch anti-neuroinflammatorische Therapien, welche die Aktivität von Mikroglia und Astrozyten beeinflussen, sollten weiter erforscht werden [20, 21].

Fazit

Zusammenfassend lässt sich also festhalten: die abnormale Phosphorylierung des Tau-Proteins ist ein sehr frühes Ereignis in der Entwicklung des sporadischen Morbus Alzheimer und geht in späteren Stadien mit vielfältigen weiteren Veränderungen einher. Diese Prozesse nun als mögliche Therapieziele zu priorisieren, ist sowohl Herausforderung als auch Chance.

Prof. Dr. med. Horst-Werner Korf

ehem. Geschäftsführender Direktor der Dr. Senckenbergischen Anatomie Universität Frankfurt; ehem. Direktor des Dr. Senckenbergischen



Foto: privat

Chronomedizinischen Instituts; aktuell Institut für Anatomie I, Medizinische Fakultät, Heinrich Heine Universität Düsseldorf
E-mail: korf@uni-duesseldorf.de

Die Literaturangaben und Angaben zu etwaigen Interessenkonflikten finden sich unter www.laekh.de, aktuelle Ausgabe 09/2024. Dort finden sich auch die Abb. 3, 4 und 6.

Eckpunkte der Suizidprävention

Internationales Symposium an der Universität Kassel

Termin: Mo., 23. September 2024, 10–17:45 Uhr

Ort: Gießhaus, Mönchebergstr. 5, 34125 Kassel und online

- Vorgestellt wird u. a. die Nationale Suizidpräventionsstrategie (NaSuPs).
- 16:30–17:30 Uhr: Treffen der Allianz für Suizidprävention

Anmeldung bis 6. September per E-Mail an: sarah.schmoll@uni-kassel.de

Internet:

<https://www.suizidpraevention.de>
→ Aktuelles

Medizinische und sexuelle Folgen von weiblicher Genitalverstümmelung

Online-Fortbildung

Mittwoch, 9. Oktober 2024, 16–18:15 Uhr

Referentinnen:

- Dr. med. Constanze Hach, Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Katrin Summa (Psychologin) beide vom Familienplanungszentrum Balance, Berlin
- Fatou Mandiang Diatta, „Sister Fa“: international bekannte Rapperin & Aktivistin gegen weibliche Genitalverstümmelung und Früh-/Zwangsverheiratung

Fortbildungspunkte sind beantragt.

Veranstalterin: pro familia Hessen

Inhalte

- Aufklärung über weibliche Genitalverstümmelung
- Gesundheitliche Folgen
- Sexuelle Folgestörungen
- Wie kann bei Patient*innen das Thema kultursensibel angesprochen werden?
- Bericht über Aufklärungsarbeit und Aktivitäten gegen Genitalverstümmelung

Anmeldung bis 1. Oktober 2024 per E-Mail an: fgm_c.hessen@profamilia.de
Teilnahme kostenfrei. Förderung durch das Hessische Ministerium für Familie, Senioren Sport, Gesundheit und Pflege.