

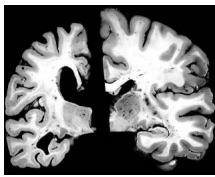
Wenn der Kopf zum Schlachtfeld wird

Studienpleiten: Aus für die Alzheimer-Impfung?

Hoffnung, diese für sich schon heilsame innere Ausrichtung, die noch die meisten Krebskranken und ihre Angehörigen erfasst, sobald sie die Diagnose erhalten, sie ist bei Alzheimer zur Worthülse geworden. Hoffnung auf Heilung? Unmöglich. Linderung? Wer Glück hat, den erfasst der Verlust des Gedächtnisses und seiner Persönlichkeit schleichend, wie bei einer der milderen Demenzformen – mit oder ohne Medikament, mit oder ohne Gehirnjogging, mit oder ohne Spezialdiäten, Kräuter oder Kügelchen. Was das in Zahlen heißt: Jeden Tag mehr als 21 000 Neuerkrankungen weltweit, jährlich annähernd acht Millionen, über 35 Millionen Alzheimer-Patienten schon heute.

Und morgen? Gleich, ob es 135 Millionen bis zur Jahrhundertmitte sein werden oder deutlich weniger, wie die Kritiker solcher von internationalen Alzheimer-Organisationen und der Weltgesundheitsorganisation verbreiteten Statistiken meinen, die Perspektiven sind insgesamt düster. Und das bedeutet für den Einzelnen: Der Arzt, der die Diagnose stellt, kommt immer zu spät. Und inzwischen ist auch klar, dass die Wissenschaft mit ihren modernsten Ansätzen im besten Falle unwirksam ist, im schlimmsten Falle sogar schädliche Nebenwirkungen erzeugt.

An Alzheimer-Impfstoffe etwa wurden lange die höchsten Ziele geknüpft. Genau genommen handelt es sich bei der Impfung um eine passive Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern – mit humanisierten, also biotechnisch



Geschrumpftes Hirn (links) eines Alzheimeropfers, rechts die Hirnhälfte eines gesunden Gleichaltrigen. Foto: Negel Cairns

für den menschlichen Organismus erzeugten Abwehrstoffe, die in ähnlicher Form zur normalen Ausstattung unseres Immunsystems zählen. Nur produziert der Körper eben freiwillig keine Antikörper gegen die vermeintlichen Auslöser der Alzheimer-Krankheit, die sogenannten Beta-Amyloid-Proteine, die in der Blutbahn flottieren und sich als fehlgefaltete Eiweißablagerungen in den Hirnen der Patienten über die Jahre anreichern. So jedenfalls lautet die These der meisten Alzheimer-Experten. Deshalb wurde die Idee, die Amyloid-Plaques durch die Infusion künstlicher Antikörper zu attackieren, sei es im Blut oder an den Proteinklumpen selbst, als Lösung schlechthin forciert. Therapie und Vorbeugung des Leidens in einem.

Die Industrie stieg mit Milliarden-Investitionen ein, was die Alzheimer-Impfung als Hoffnungsträger noch attraktiver machte. Doch spätestens seitdem vergangene Woche die detaillierten, auf Alzheimer-Tagungen schon auszugswiese präsentierten Auswertungen von vier großen klinischen Studien mit insgesamt mehr als viertausend Patienten im „New England Journal of Medicine“ publiziert wurden, ist klar: Der Impfstoff gegen das Amyloid ist für alle Patienten mit der Diagnose Alzheimer praktisch gestorben. „Jetzt ist endgültig gezeigt, dass dem manifesten Patienten nicht geholfen werden kann, er muss leider versuchen, mit seinem Leben und seinem Leiden zurechtzukommen“, sagt Konrad Beyreuther vom Netzwerk Altersforschung in Heidelberg.

Bei den vier betreffenden Impfstoff-Studien handelt es sich um klinische Studien der Phase 3, also um Zulassungsstudien. Zwei Impfstoffe wurden dafür eingesetzt: zum einen der von den Firmen Pfizer und Janssen entwickelte Antikörper Bapineuzumab, der sowohl die Plaques als auch die löslichen Amyloid-Proteine im Blut neutralisieren sollte, und zum anderen das von Eli Lilly hergestellte Solanezumab, das an einer anderen, nur bei löslichen Beta-Amyloid-Proteinen freien Stelle angreift. In Tierversuchen zeigten beide gute Wirkung. Doch Pfizer hatte schon vor anderthalb Jahren den klinischen Fehlschlag eingeräumt und die Weiterentwicklung von Bapineuzumab eingestellt. Die Pleite für den Lilly-Antikörper folgte bald, auch Solanezumab ergab nach anderthalb Jahren und einem halben Dutzend Antikörperinfusionen pro Patient keine kognitiv messbaren Verbesserungen – zumindest waren sie nach den Kognitions-tests statistisch nicht nachweisbar. Dennoch will zumindest Eli Lilly noch einen Schritt weiter gehen. Die amerikanische Firma will mit einer verbesserten Auswahl von Patienten den Wirksamkeitsnachweis erbringen, denn wie sich gezeigt hat, waren in den Studien gut ein

Viertel der als Verdachtspatienten eingestuft Teilnehmer offenbar gar nicht an der Alzheimer-Demenz erkrankt. Sie verfielen also statistisch das Bild. Und: In den Kollektiven mit 50 bis 88-Jährigen hatte man zumindest bei jüngeren Patienten im Frühstadium fallweise Effekte beobachtet – zumindest Antikörper-Reaktionen im Gehirn und Reaktionsprodukte in der Hirnflüssigkeit.

Solche biochemischen Effekte haben nach Auffassung der Kritiker allerdings nichts mit dem eigentlichen Krankheitsgeschehen zu tun. „Eine kausale Rolle des Amyloid ist nur für die verschwindend geringe Anzahl von familiären Erkrankungen mit klar definierten Mutationen wie im APP-Gen oder PS1- oder PS2-Gen sehr wahrscheinlich“, sagt der Biochemiker Christian Behl von der Universität Mainz. Für die Amyloid-Ursachentese in den viel häufigeren sporadischen Fällen gebe es „bis zum heutigen Tag keinen wissenschaftlichen Proof of Concept“. Deshalb darf nach Behls Ansicht auch die Impfstoff-Pleite niemanden wundern. Er erwartet trotzdem, dass die Amyloidblockade als Alzheimer-Therapie weiter verfolgt wird: Weil die Arbeiten über Amyloid-Prozesse immer hochrangig publiziert werden könnten, so Behl, „investiert man riesige Summen in diese Forschung“.

Mit Recht, meint Christian Haas von der LMU München und vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen. Fehlschläge hin oder her, „wir sollten nicht von Enttäuschung sprechen“, meint Haas, der sich selbst einen „glühenden Vertreter“ der Amyloid-Hypothese nennt. Erstens sei die Impfung „nicht hundert Prozent ineffektiv gewesen“ und zweitens sei in einem „Nature“-Paper von isländischen Genforschern vergangenes Jahr klar gezeigt worden, wie zentral die Amyloid-Ablagerungen für die Alzheimer-Erkrankung sind. Ein spezieller Gendefekt, die „schwedische Mutation“, an der Haas selbst vor vielen Jahren gearbeitet hatte, wurde in isländischen Familien ermittelt. Die Folge: Wo diese spezielle Mutation vererbt wird, die zu einer Veränderung der Gamma-Sekretase als des entscheidenden Enzyms der Beta-Amyloidbildung führt, kommt es drei- bis viermal so häufig zu Alzheimer-Erkrankungen. Sekretase, Amyloid – das sind die klassischen Ziele der pharmakologischen Therapie, die bisher allerdings den Nachweis der breiten Wirksamkeit klar schuldig geblieben ist. Haas glaubt, dass man durch Studien an genetisch stark vorbelasteten Menschen die Effektivität von Alzheimer-Impfstoffen gegen das Beta-Amyloid doch noch nachweisen kann. Beispielfhaft ist das „Dian“-Netzwerk, eine multizentrische klinische Studie, die Solanezumab und den Roche-Antikörper Gantenerumab testet und an der auch deutsche Gruppen beteiligt sind. In ihr sollen nicht nur alte Patienten, sondern auch extrem junge Menschen ab 18 Jahren erfasst werden, die aus „Alzheimer-Familien“ stammen.

Die Untersuchung birgt zumindest die Aussicht, dass Patienten ermittelt und verfolgt werden, die zwar noch längst keine Symptome zeigen, aber im Grunde schon erkrankt sind. 20 bis 30 Jahre vor dem Auftreten der ersten Symptome, so ist man sich heute weitgehend einig unter den Amyloid-Forschern, beginnt der Krankheitsprozess. Selbst wenn einer der Impfstoffe die erhoffte Wirkung hat, wird man wohl bis zum Abschluss der Studie im Jahr 2016 nicht viele solcher Patienten ermitteln, die rechtzeitig und damit präventiv behandelt werden. Aber Hinweise könnte man schon sammeln, die Konrad Beyreuther unter Umständen bestätigen: „Immuntherapie funktioniert als Medikament nicht, das wissen wir jetzt, aber zur Prävention vielleicht schon.“

Der entscheidende Punkt wird demnach künftig sein, die Risikopatienten so früh wie möglich zu erkennen – mithin als Bürger sein eigenes Risiko zu kennen, meint Beyreuther. Denn nach seiner Überzeugung gibt es nicht nur die Chance auf eine pharmakologische Prävention, sondern auch auf eine Lifestyle-Prävention. Er zählt eine Reihe von Risikofaktoren für die Amyloid-Ablagerungen auf, ob genetisch bedingt oder durch die Lebensweise: Bewegungsmangel, Depressionen, Bluthochdruck, kognitive Erschlaffung, Zuckermangel im Alter – solche Risiken also, die jeder schon früh beeinflussen könnte und die alle mehr oder weniger stark auch Herz und Kreislauf gefährden. „Die Hoffnung auf Prävention ist zumindest noch da“, sagt Beyreuther, und zwar für genetisch vorbelastete Familien ebenso wie für Menschen, die aus anderen Gründen an der langwierigen, todbringenden Demenz leiden. Voraussetzung ist die sichere Früherkennung, glaubt auch Haas: „Leider fehlt es dafür bisher an zuverlässigen Biomarkern.“ An biochemischen Verbindungen im Blut also – oder an genetischen Merkmalen –, die es erlauben, die Risikopatienten rechtzeitig schon zwei oder drei Jahrzehnte vor dem Endstadium des kognitiven Zerfalls zu erkennen. JOACHIM MÜLLER-JÜNG