

Beta-Sekretase-Hemmer soll Alzheimer verhindern

In einem groß angelegten Studienprogramm wird der Beta-Sekretase-Hemmer CNP520 zur Alzheimer-Prävention bei kognitiv gesunden Personen mit hohem Alzheimer-Risiko getestet. Beteiligten können sich auch ältere Menschen aus Deutschland.

Im Jahr 2015 lebten weltweit rund 47 Millionen Menschen mit einer Alzheimer-Demenz. Ihre Zahl könnte Prognosen zufolge im Jahr 2050 bei rund 130 Millionen liegen, sollte es keine wirksamen Präventionsstrategien geben. Daran erinnerte Professor Neelum Aggarwal von der Rush University in Chicago.

Da sich eine Alzheimer-Demenz jedoch erst viele Jahre nach Beginn einer übermäßigen Ablagerung von Beta-Amyloid im Gehirn bemerkbar macht, versprechen solche Studien den größten Erfolg, die mit der Prävention beginnen, bevor kognitive Probleme auftreten. Die Herausforderung bestehe nun darin, gezielt asymptomatische Personen zu identifizieren, die ein erhöhtes Alzheimer-Risiko haben. Aggarwal verwies auf einem Symposium vom Novartis während des AAIC in Chicago vor allem auf das Risikogen ApoE4. Personen mit einem ApoE4-Allel tragen ein etwa dreifach erhöhtes, solche mit zwei Allelen ein zwölfmal erhöhtes Alzheimer-Risiko (►Tab. 1). Letztere wären also besonders geeignet für Präventionsstudien. Allerdings ist etwa nur ein Viertel der Bevölkerung heterozygot, und nur 1–2 % sind homozygot für ApoE4. Für Studien mit homozygoten ApoE4-Trägern müssen also sehr viele Personen genetisch gescreent werden.

Dass solche Studien dennoch möglich sind, zeigt das Generation-Programm von Novartis. In Zusammenarbeit mit der Alzheimer's Prevention Initiative (API) werden gezielt Personen mit positivem ApoE4-Status aus der Bevölkerung eingeladen. Das gelingt in den USA über das studienunabhängige Genmatch-Register. Kognitiv gesunde Personen im Alter von 55 bis 75 Jahren können dabei ihren ApoE4-Status bestimmen lassen. Bis Anfang 2018 haben das bereits 54.000 US-Bürger getan, berichtete Dr. Jessica Langbaum vom Banner Alzheimer Institute in Phoenix.

An der Generation Study 1 sollen 1.300 ApoE4-homozygote Personen aus 20 Ländern teilnehmen. Voraussetzungen sind ein

T1 APOE ϵ 4-Prävalenz in der Bevölkerung und bei Personen mit Alzheimer-Demenz (nach Vortrag Aggarwal)

APOE ϵ 4 Status	Anteil in der Gesamtbevölkerung	Anteil Lebenszeitrisiko für MCI/ Demenz	Anteil in der Population mit Alzheimer-Demenz	Mittleres Alter bei Demenzdiagnose
APOE ϵ 4 Nichtträger	75 %	10–15 %	41 %	84 Jahre
APOE ϵ 4 heterozygot	23 %	20–25 %	49 %	76 Jahre
APOE ϵ 4 homozygot	1–2 %	30–55 %	10 %	68 Jahre

Alter von 60 bis 75 Jahren und keine spürbaren kognitiven Einschränkungen. Die Teilnehmer der Phase-II-/III-Studie erhalten entweder eine orale Behandlung mit dem gegen Beta-Sekretase 1 (BACE1) gerichteten Wirkstoff CNP520, mit Injektionen des Immuntherapeutikums CAD106 oder Placebo. CNP520 – gemeinsam von Novartis und Amgen entwickelt – verhindert die Produktion von Beta-Amyloid, CAD106 fördert die Bildung von Antikörpern gegen das Peptid.

In der Generation Study 2 wird CNP520 gegen Placebo geprüft. Teilnehmen können rund 2.000 ältere kognitiv gesunde Personen mit mindestens einem ApoE4-Allel. Liegt nur eine ApoE4-Kopie vor, muss zusätzlich eine übermäßige Amyloidablagerung über Biomarker nachgewiesen werden.

Generation 1 hat 2015 mit der Aufnahme von Teilnehmern begonnen, Generation 2 im Jahr 2017. Die Behandlung soll jeweils fünf Jahre dauern. An der Generation-1-Studie können sich auch ältere Menschen aus Deutschland beteiligen. Weitere Informationen dazu unter: www.generation.novartis.de.

Thomas Müller, Springer Medizin

Langbaum JB et al. The Alzheimer's Prevention Registry's Genematch Program: Update on Progress and Lessons Learned in Helping to Accelerate Enrollment into Alzheimer's Prevention Studies. Alzheimer's Association International Conference (AAIC), Chicago, July 22.–26. Poster P3-024.

Satelliten-Symposium von Novartis: Controversies in Preclinical Alzheimer's Disease: Risk Factors, Biomarkers and Reimbursement. Chicago, 23.7.2018

Leber und Darm gesund – seltener Demenz?

Die Bedeutung von Leber und Mikrobiom für die Hirnalterung wurde bislang offenbar unterschätzt. Neue Studien legen den Schluss nahe, dass Veränderungen der Leberfunktion und der Darmflora eine Demenz beschleunigen.

Eigentlich liegt der Verdacht schon lange in der Luft: Das wichtigste Risikogen für eine Alzheimer-Demenz – ApoE – hat seine Hauptfunktion im Fettstoffwechsel. Apolipoprotein

E wird vor allem in der Leber exprimiert und transportiert Cholesterin und Triglyzeride. Wenn der Fettstoffwechsel so bedeutend für das Alzheimer-Risiko ist, dann sollten auch die Leber und der Darm einen Einfluss auf die Alzheimer-Pathogenese haben, denn beide Organe sind schließlich entscheidend für die Aufnahme und Verarbeitung von Lipiden. Bislang ist das Zusammenwirken von Gehirn, Darm und Leber aber noch wenig verstanden. Einige Studien, die auf der AAIC in Chicago vorgestellt wurden, könnten nun etwas Licht ins Dunkel bringen.