



Therapie der Demenz Was bringt die Zukunft?

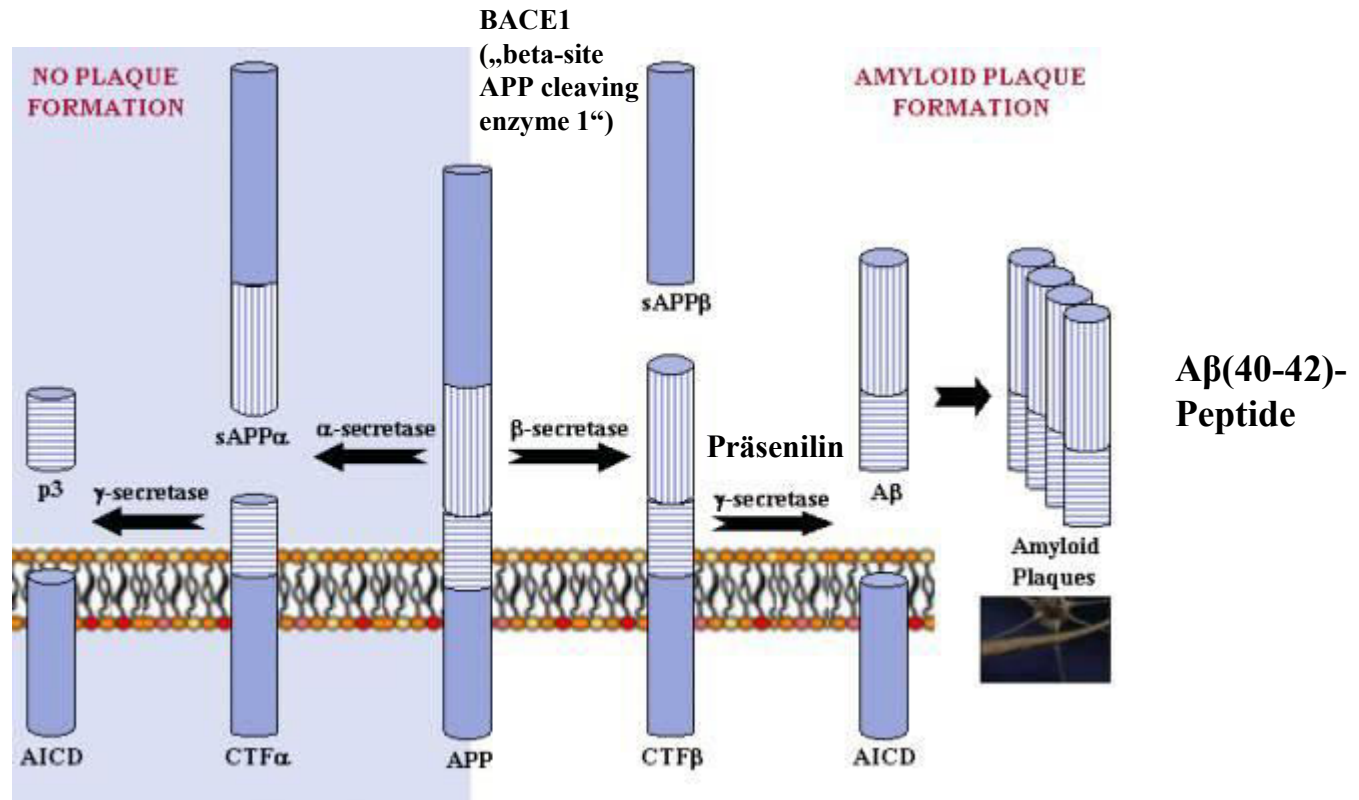
G. Lueg

***Klinik für Allgemeine Neurologie
Department für Neurologie***

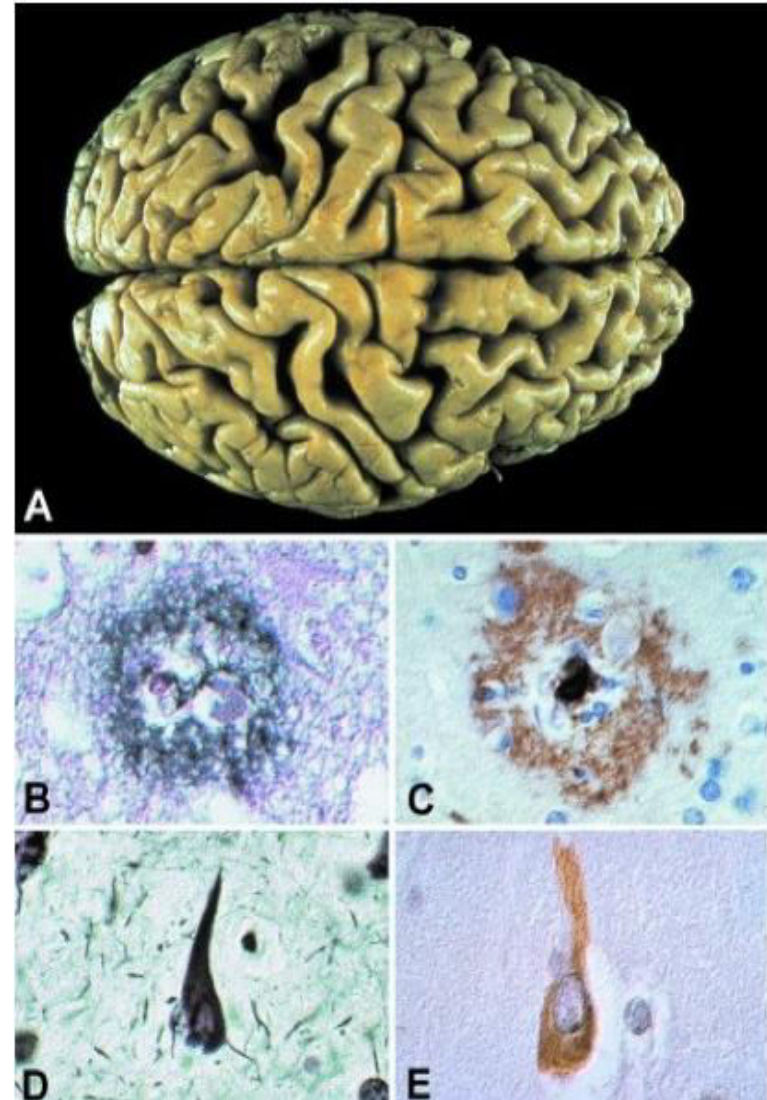
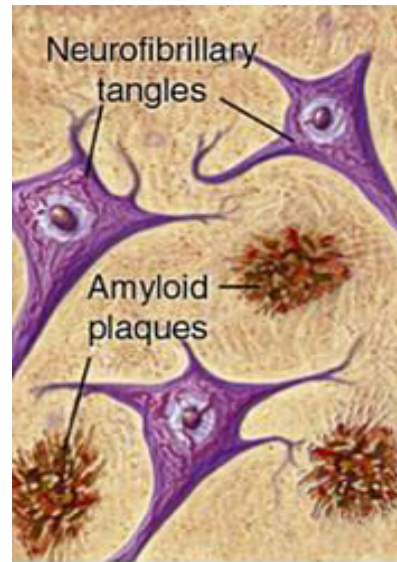
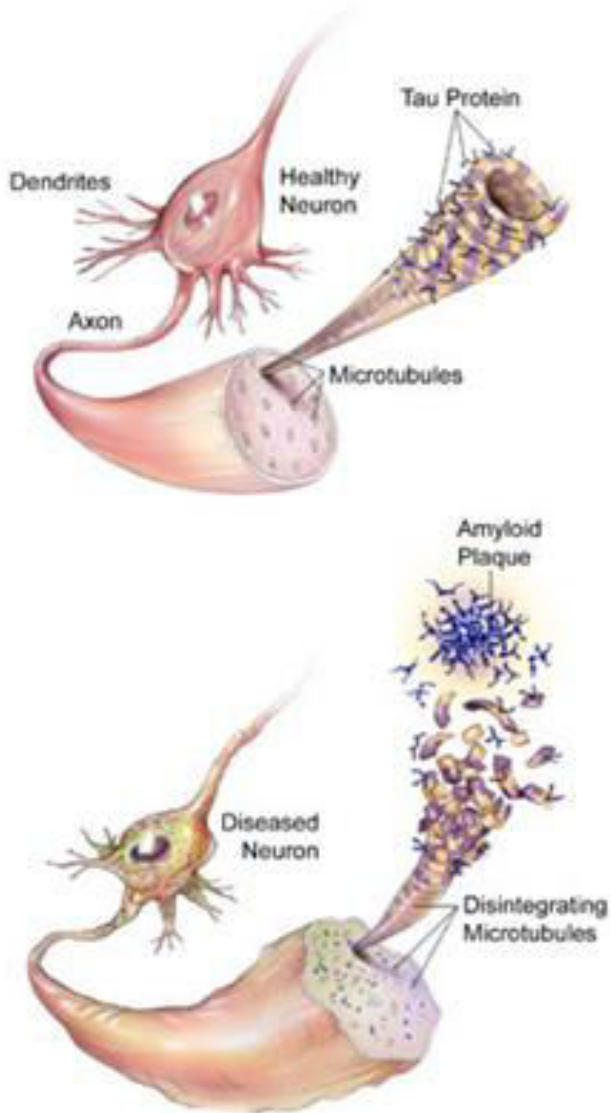
Westfälische Wilhelms-Universität Münster



Die Amyloidhypothese



Die Amyloidhypothese



1. Amyloidbezogene Therapieansätze

1.1 Aktive Immunisierung

1.2 Passive Immunisierung

1.3 Sekretasehemmer

2. Tau-bezogene Therapieansätze

2.1 Immunisierung gegen Tau

2.2 Block der Phosphorylierung

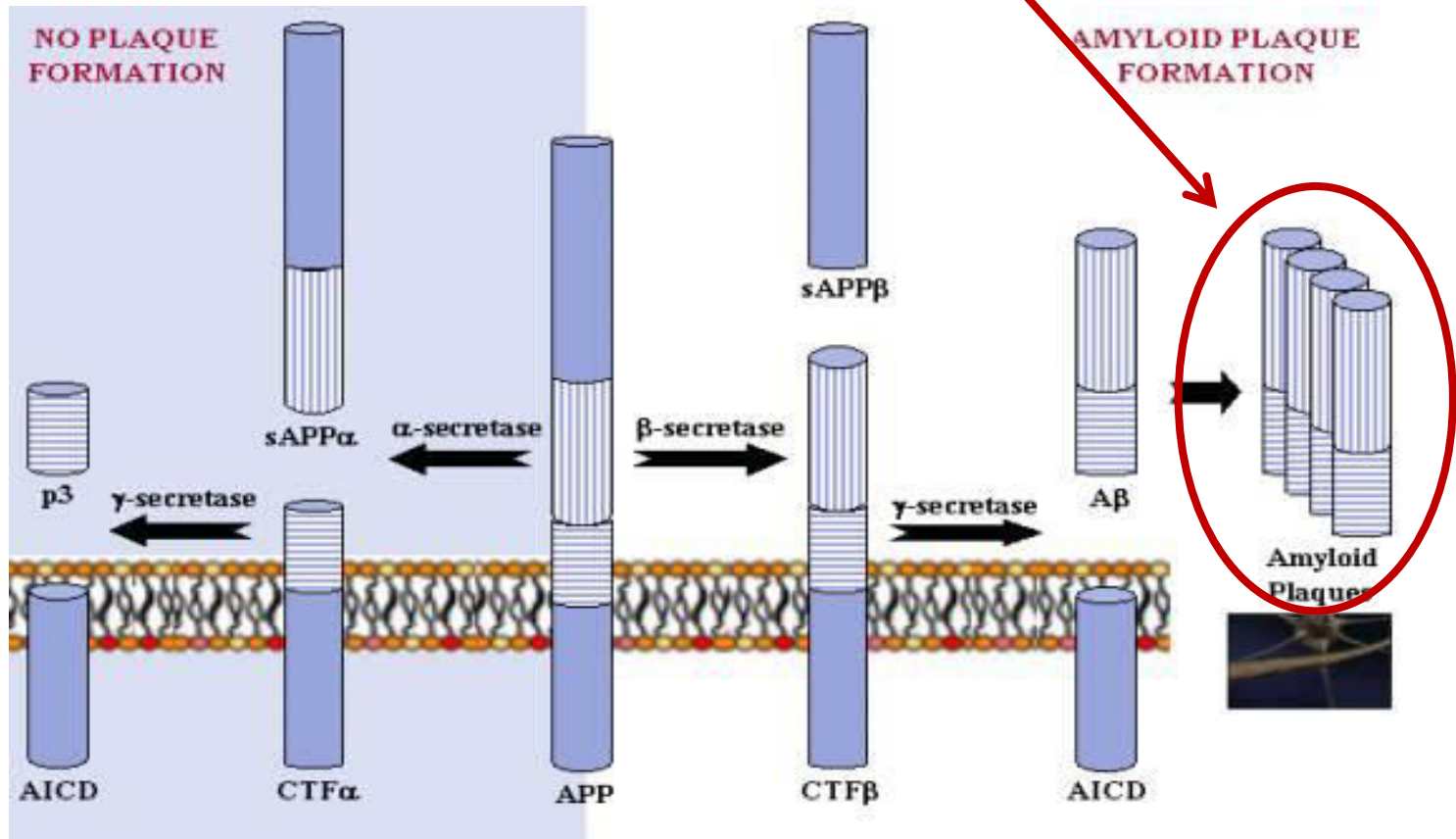
3. Immuntherapien

3.1 Pioglitazon

3.2 IVIG

4. Andere

Aktive oder passive Immunisierung



Aktive Immunisierung

Name	Funktion
AN-1792	<ul style="list-style-type: none">• Erste Testungen an Menschen seit dem Jahr 2000• Wirkung kaum besser als Plazebo• Beendet aufgrund von Nebenwirkungen im Jahr 2002
CAD106	<ul style="list-style-type: none">• 75% der Patienten zeigten eine Immunantwort• Wenig Nebenwirkungen• Keine klinische Besserung des Verlaufs gegenüber Placebo
ACC-001	<ul style="list-style-type: none">• Kleines Molekül mit neuem Trägerprotein• Hohe Nebenwirkungsrate

Passive Immunisierung

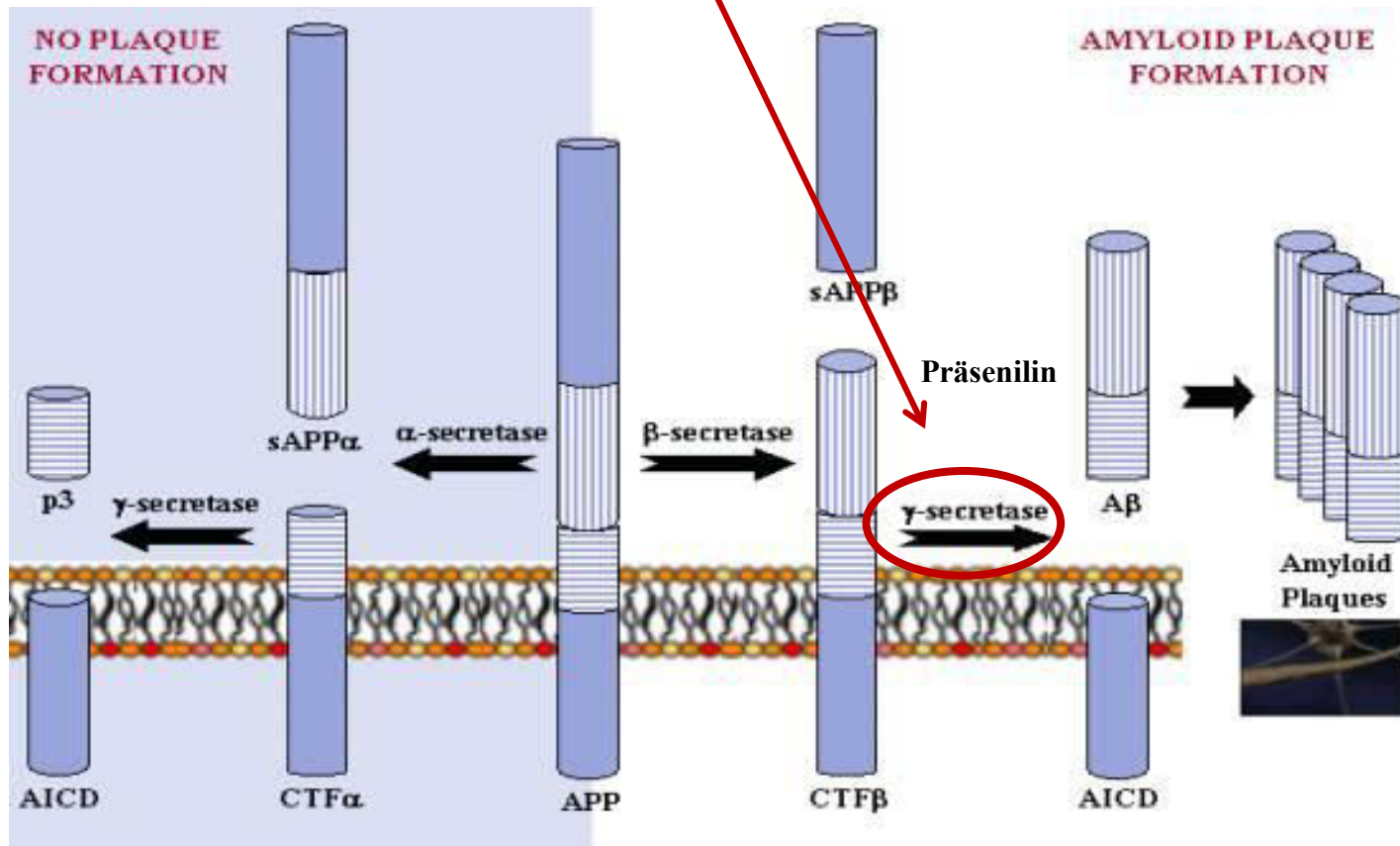
Name	Funktion
Bapineuzumab	<ul style="list-style-type: none">• Bindet an fibrilläres und lösliches Aβ• Phase III Studie: keine therapeutische Wirkung• Erhebliche Nebenwirkungen
Solanezumab	<ul style="list-style-type: none">• Erkennt löslichen Monomeren und ist nicht gegen fibrilläres Aβ gerichtet• Subgruppe Effekt auf ADAS-Cog14 (EXPEDITION 1)• EXPEDITION 3 nur mit Amyloid-PET positiven Patienten + Erweiterung durch mehr funktionelle Parameter

Passive Immunisierung

Name	Funktion
Gantenerumab	<ul style="list-style-type: none">• Aktiviert Mikroglia (fördert Phagozytose („Umsatz“) von aggregierten Aβ Plaques und verhindert neue Plaquebildung• Therapieziel zunächst nicht erreicht• Phase 3 Studie in Kombination mit Solanezumab an Patienten mit APP- und Presenilinmutation
Crenezumab	<ul style="list-style-type: none">• Bindet an fibrilläres und lösliches Aβ• Phase 2: Subkutane Injektion zeigt keinen Effekt• Eingrenzung des Patientenkollektivs (Kolumbien)• Pat mit auto. dom. Presinilinmutation
Aducanumab	<ul style="list-style-type: none">• Humaner monoklonalen AK gegen Konformations-epitop von Aβ aus gesunden älteren Patienten• Phase 3 zeigte Reduktion des Amyloidlevels, eine Verlangsamung der des Verlustes altersrelevanter Funktionen und des MMST (Ende 2022)

γ -Sekretase Hemmer

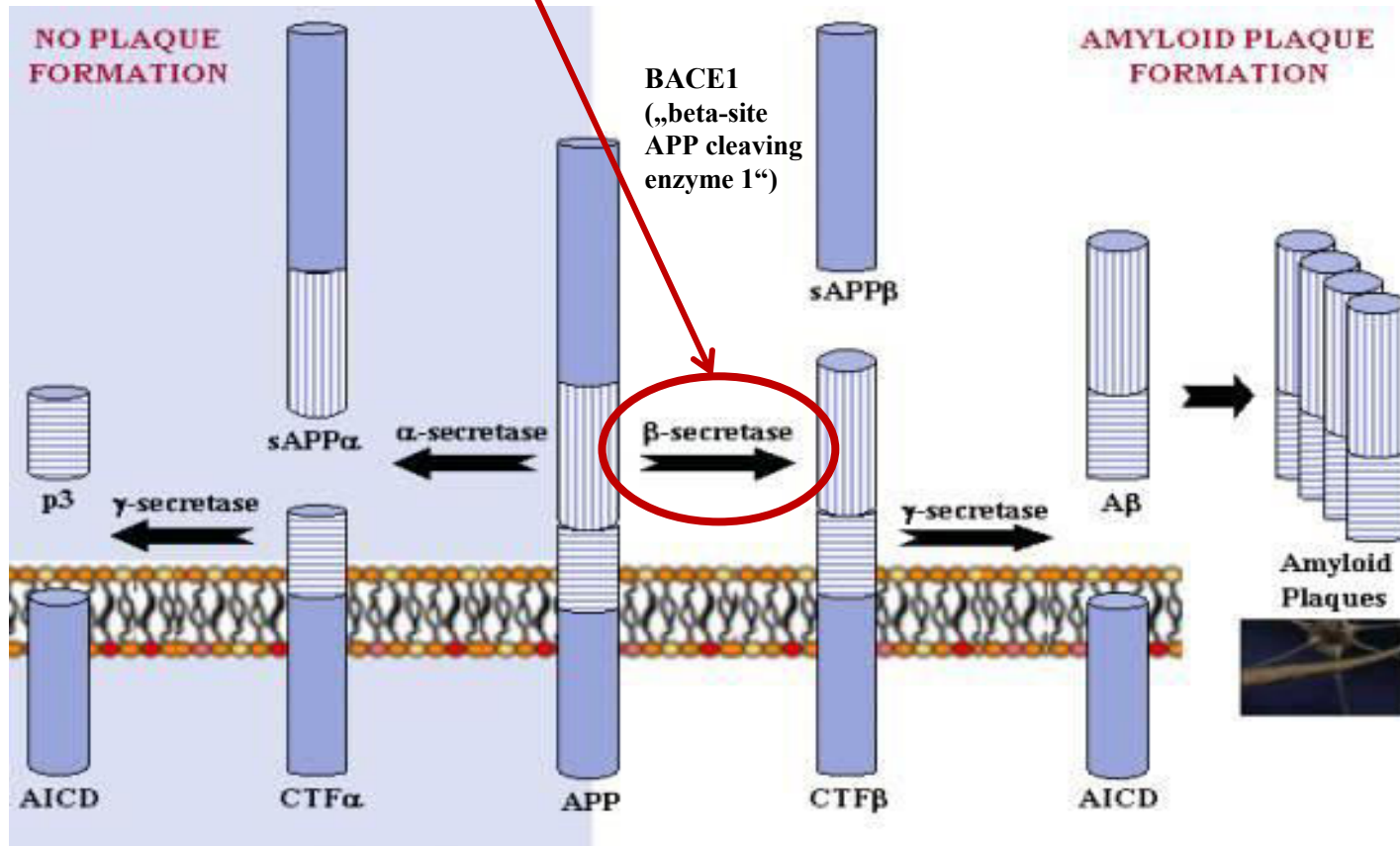
Inhibitoren der γ -Sekretase



Inhibitoren der γ -Sekretase

Name	Funktion
Nicht selektive Inhibitoren der γ -Sekretase	<ul style="list-style-type: none">• Semagastan u.a.• Phase III Studien: keine Effekt gegenüber Placebo• Abbruch bei gastrointestinalen Nebenwirkungen und erhöhtem Hautkrebsrisiko
Selektive Inhibitoren der γ -Sekretase	<ul style="list-style-type: none">• Avacestat, Begacestat, CHF-5074• Reduktion von β-Amyloid, aber kein klinischer Effekt• Gastrointestinale und dermatologische Nebenwirkungen

Inhibitoren der β -Sekretase

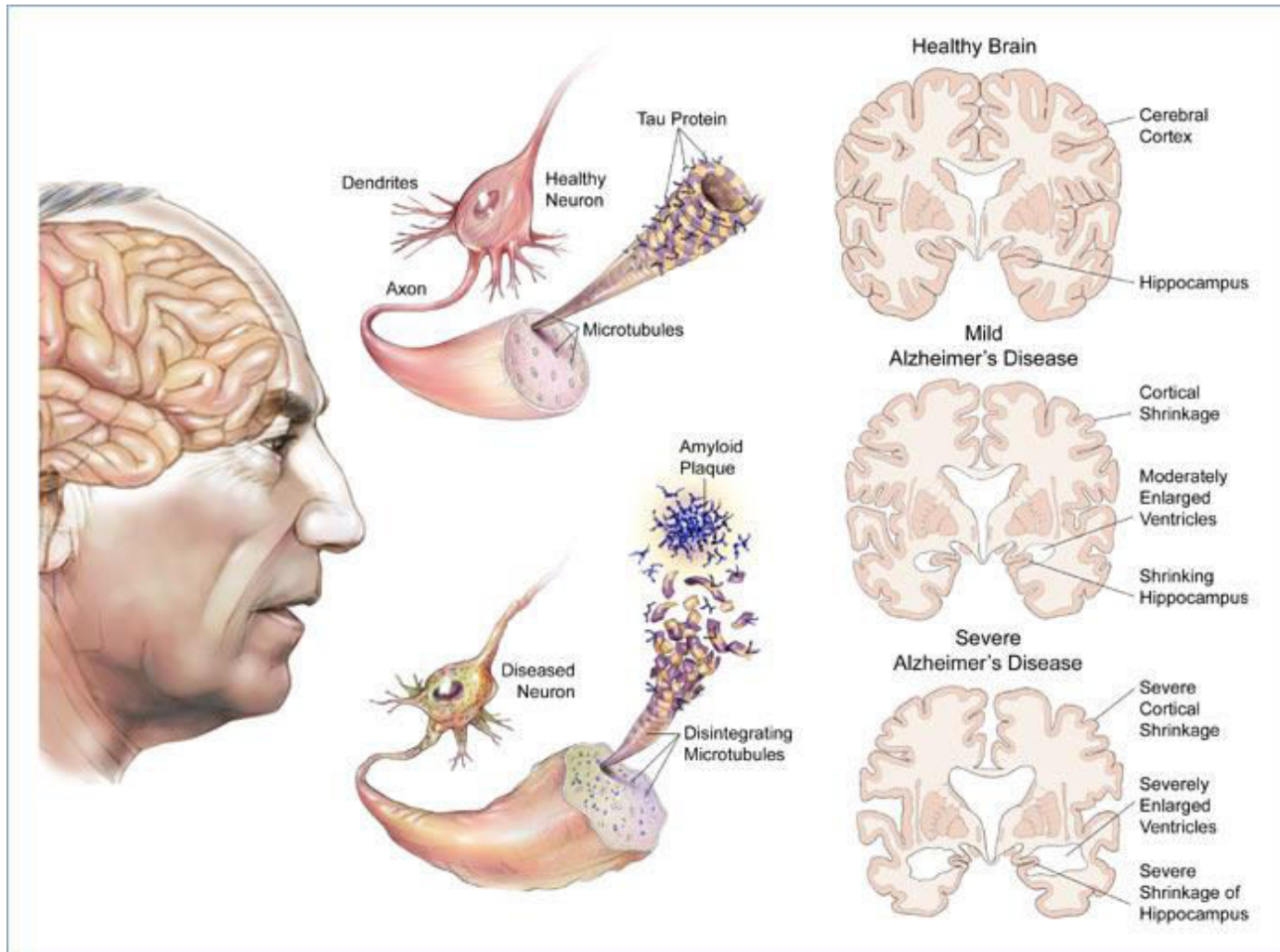


Inhibitoren der β -Sekretase

Name	Funktion
BACE1	<ul style="list-style-type: none">• Orale Gabe• Reduktion von Aβ bei 75% der Probanden• Phase II und III Studien ausstehend
LY2886721	<ul style="list-style-type: none">• Phase II Studien ausstehend• Nebenwirkung: Leberwerterhöhung

- 1. Amyloidbezogene Therapieansätze**
 - 1.1 Aktive Immunisierung
 - 1.2 Passive Immunisierung
 - 1.3 Sekretasehemmer
- 2. Tau-bezogene Therapieansätze**
 - 2.1 Immunisierung gegen Tau
 - 2.2 Block der Phosphorylierung
- 3. Immuntherapien**
 - 3.1 Pioglitazon
 - 3.2 IVIG
- 4. Andere**

TAU-Related



Block der TAU-Phosphorylierung

Name	Funktion
Tideglusib	<ul style="list-style-type: none">• GSK-3b (glycogen synthase kinase 3 beta)-Inhibitor• GSK-3B: beteiligt an der Phosphorylierung von Tau-Protein• Phase II Studien: keine Verbesserung gegenüber Placebo
Intranasales Insulin	<ul style="list-style-type: none">• Vermindert die Aktivität der GSK-3B• Phase III Studie mit Humaninsulin bisher nicht abgeschlossen

Immuntherapie gegen Tau Protein

Name	Funktion
AADvac1	<ul style="list-style-type: none">• Erster synthetischer Impfstoff• Antikörper überwinden die Blut-Hirnschranke• Phase 1 Studie an Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD
ACI-35	<ul style="list-style-type: none">• Aktive Immunisierung• Synthetisch phosphoryliertes Peptid, welches das Phospho-Epitop von Tau imitiert• Führt zur Induktion von Antikörpern• Phase 1 Studie bisher wenig Nebenwirkungen

Blockierung der Tau-Aggregation

LMTX/Epothilone D

- Inhibitor der Tau-Phosphorylierung, Derivat von Methylen-Blau
- vermehrter Abbau von Tau, verminderter Bildung von senilen Plaques
- Studienergebnisse ausstehend

1. Amyloidbezogene Therapieansätze

- 1.1 Aktive Immunisierung
- 1.2 Passive Immunisierung
- 1.3 Sekretasehemmer

2. Tau-bezogene Therapieansätze

- 2.1 Immunisierung gegen Tau
- 2.2 Block der Phosphorylierung

3. Immuntherapien

- 3.1 Pioglitazon
- 3.2 IVIG

4. Andere

Pioglitazon

- Peroxisomen-Proliferator (PPAR γ -Agonisten) binden an den Zellkern
- **Beeinflussen** sie neben BZ-Spiegel die **Bildung von β -Amyloiden und tau-Proteinen** über das Enzym Glykogen-Synthase-Kinase-3
- Verringerung des Demenzrisikos bei Diabetikern, die Pioglitazon über **mehr als 2 Jahre** eingenommen hatte
- **Phase 3** Studie untersucht gegen Placebo bei Risikopatienten für die Entwicklung einer AD

Intravenöse Immunglobuline (IVIg)

- Starke Bindung an A β -Fibrillen
- Phase III Studie: keine Verlangsamung der klinischen Symptome
- Aber positiver Effekt für junge APOE4 Carrier
- Weitere Studien geplant

Weitere therapeutische Ansätze

- Antagonisten des 5-HT₆-Rezeptors
- Antagonisten des H₃-Rezeptors
- Antagonisten des RAGE-Rezeptors
- Agonsiten des α 7-nAChR
- TNF- α -Inhibitoren
- GLP-1-Rezeptor Agonisten
- Dihydropyridin Calciumantagonisten

Fazit

- Die Pathogenese der AD geht über die Amyloidhypothese hinaus
- Ein Medikament darf nicht monoätiologisch wirken
- Das Medikament müssten früher eingesetzt werden
- Am vielversprechendsten erscheint die auf Amyloid gerichtete Therapie, welche möglichst differenzierte Schritte der Pathogenese beeinflusst und dabei so wenig wie möglich das Immunsystem „überaktivieren“ darf

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

