

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Die Alzheimer-Hypothesen und
daraus abgeleitete Therapieoptionen



Neuropathologische Merkmale
Die Neurotransmitter-Hypothesen
Die Amyloid-Hypothese

Die Tau-Hypothese
Die Neuroinflammations-Hypothese
Weitere Themenschwerpunkte

Die Alzheimer-Hypothesen und daraus abgeleitete Therapieoptionen

Dr. Fritz Lange
Apotheker

Korrespondenzadresse:

Dr. Fritz Lange
Bühne 22
45259 Essen
langefritz@gmx.de

Lektorat:

Prof. Dr. Georg Kojda
Institut für Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
N.N.

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<http://www2.hhu.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive, currently incurable neurodegenerative disorder of unknown etiology, the prevalence of which increases significantly with age. It is the most common form of dementia and is associated with behavioral abnormalities, increasing memory loss, and a declining ability to perform everyday activities. Considering the rapidly increasing number of people affected in the aging global population, intensive research is being conducted into therapies for Alzheimer's disease. Since the cause of the disease is unknown, research goals are based on hypotheses regarding specific characteristics of Alzheimer's pathology. Based on the cholinergic hypothesis, which postulates an acetylcholine deficiency as the cause of progressive cholinergic neuron death, and the glutamate hypothesis, which considers overactivation of the neurotransmitter glutamate as a contributing factor in the development and progression of Alzheimer's disease, four low-effective drugs with only symptomatic effects were approved for Alzheimer's therapy at the beginning of the century. They are still recommended in the current dementia guidelines. Since then, extraneuronal β -amyloid and intraneuronal tau-deposits, chronic inflammation in the brain, and disturbances in neurotransmitter communication have been postulated as causes for the development and progression of Alzheimer's disease. In 2023, the β -amyloid antibodies donanemab and lecanemab were the first causally effective drugs to be approved that dissolve β -amyloid deposits in the brain and slow the progression of the disease. However, even with these drugs, a cure is not possible. The low effectiveness of amyloid- β inhibitors has given new impetus to further hypotheses and the therapies derived from them. This review presents the mechanisms of action and the results of clinical studies of the approved drugs, as well as other selected hypotheses and the therapy options derived from them.

Abstrakt

Morbus Alzheimer ist eine progressiv verlaufende, derzeit nicht heilbare, neurodegenerative Erkrankung unbekannter Ursache, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter stark ansteigt. Sie ist die häufigste Form der Demenz und geht mit Verhaltensauffälligkeiten, zunehmendem Gedächtnisverlust sowie abnehmender Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten einher. Angesichts der stark steigenden Anzahl der Erkrankten in der alternden Weltbevölkerung wird intensiv an Alzheimer-Therapien geforscht. Da die Ursache der Erkrankung unbekannt ist, basieren die Forschungsziele auf Hypothesen zu spezifischen Merkmalen der Alzheimer-Pathologie. Basierend auf der cholinergen Hypothese, die einen Acetylcholin-Mangel als Ursache für ein fortschreitendes Absterben cholinergischer Neurone postuliert und der Glutamat-Hypothese, die eine Überaktivierung des Neurotransmitters Glutamat als eine Ursache für Entstehung und Verlauf der Alzheimer-Krankheit ansieht, wurden zu Beginn des Jahrhunderts mangels wirksamerer Alternativen vier wenig effektive, nur symptomatisch wirkende Arzneistoffe zur Alzheimer-Therapie zugelassen. Diese werden auch noch in der aktuellen Demenz-Leitlinie empfohlen. Seitdem werden insbesondere extraneuronale β -Amyloid- und intraneuronale Tau-Ablagerungen sowie chronische Entzündungen im Gehirn und Störungen der Neurotransmitter-Kommunikation als Ursachen für Entstehung und Progression der Alzheimer-Erkrankung postuliert. Im Jahr 2023 wurden mit den β -Amyloid-Antikörpern Donanemab und Lecanemab erstmals kausal wirkende Medikamente zugelassen, die die β -Amyloid-Ablagerungen im Gehirn auflösen und die Progression der Erkrankung verlangsamen. Eine Heilung ist auch mit diesen Medikamenten nicht möglich. Die geringe Effektivität der Amyloid- β -Inhibitoren hat weiteren Hypothesen und daraus abgeleiteten Therapien neuen Auftrieb gegeben. Wirkmechanismen und die Ergebnisse klinischer Studien der zugelassenen Arzneistoffe sowie weitere ausgewählte Hypothesen und die daraus abgeleiteten Therapieoptionen werden in dieser Übersicht vorgestellt.

Einleitung

Namensgeber der Alzheimer-Erkrankung (Alzheimer Disease (AD)) ist der Psychiater Alois Alzheimer, der erstmals 1906 in einem Fachvortrag über den Krankheitsverlauf seiner 51-jährigen Patientin Auguste Deter berichtete, die zunehmend einfache Aufgaben im Haushalt nicht mehr erledigen konnte, Gegenstände versteckte, sich verfolgt fühlte und Verhaltensauffälligkeiten zeigte ([Weblink 1](#)).

Morbus Alzheimer ist die häufigste Form der Demenz. Es handelt sich um eine nicht heilbare, hochkomplexe neurodegenerative Funktionsstörung des Gehirns, wobei im Verlauf der langsam fortschreitenden Erkrankung Gedächtnis, Denkfähigkeit und schließlich auch die Fähigkeit zur Bewältigung einfachster Alltagstätigkeiten verloren gehen. Diese Symptome treten bei den meisten Erkrankten erst im höheren Lebensalter auf. Betroffen sind 2 % der 65-69-jährigen, 7,5 % der 75-79-jährigen und 23 % der 85-89-jährigen. Die Prävalenz der Alzheimer-Erkrankung wird in der alternden Weltbevölkerung von weltweit ca. 55 Millionen Erkrankten im Jahr 2023 bis 2050 auf 139 Millionen ansteigen ([Weblinks 2,3](#), (1)). Mit der wachsenden Bedeutung von Morbus Alzheimer für die Gesundheitssysteme nimmt auch der Forschungsaufwand der Pharmaunternehmen zu. Einen guten Überblick zum Stand und zur Dynamik der Alzheimer-Forschung sowie zur Klassifizierung und Kategorisierung der klinischen Studien gibt eine Auswertung der klinischen Studien in der US „clinical trials.gov“-Datenbank (2). Sämtliche klinischen Alzheimer-Studien mit einem US-amerikanischen Studienstandort oder mit einem in den USA hergestellten Arzneistoff müssen zum Studienbeginn in dieser Datenbank registriert werden. Zum Stichtag 1.1.2025 (1.1.2024) waren 182 (164) klinische Alzheimer-Studien mit 138 (127) Arzneistoffen registriert, wobei Studien zur grundlegenden Modifizierung des Krankheitsverlaufs mit Biologicals („Biological disease-target therapy“ (Biological DTTs)) 30 %, „small molecule DTTs“ 43 % und Arzneistoffe zur kognitiven Verbesserung 14 % der US-Studienpipeline ausmachen. Die Themenschwerpunkte mit den meisten klinischen Studien zur Alzheimer-Therapie waren Neurotrans-

mitter-Rezeptoren, chronische Inflammation, Amyloid- β Antikörper und intraneuronale Tau-Fibrillen ([Abb. 1](#), (2)).

Neuropathologische Merkmale als therapeutische Ansatzpunkte Laut aktueller Leitlinie umfasst die Therapie von Demenzerkrankungen medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungen von kognitiven Störungen und Funktionsbeeinträchtigungen sowie die Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen ([Weblink 4](#)). Der vorliegende Artikel beschränkt sich auf ausgewählte medikamentöse Maßnahmen zur Verbesserung der Progression kognitiver Störungen und Funktionsbeeinträchtigungen. Die Diagnose von Morbus Alzheimer, die medikamentöse Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen sowie nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeiten wie Ergo-, Musik- oder Tanztherapie sind nicht Gegenstand dieses Artikels. Da Morbus Alzheimer bisher nicht heilbar und die Ätiologie nicht geklärt ist, basieren die Ziele der meisten klinischen Studien auf Hypothesen zu potentiellen Ursachen und pathophysiologischen Merkmalen der Alzheimer-Erkrankung. Die wichtigsten Hypothesen, die besonders häufig Ziel klinischer Studien sind ([Abb. 2](#)) und die sich daraus abgeleiteten Therapieoptionen werden in den folgenden Abschnitten der vorliegenden Übersicht näher behandelt (3).

Die Neurotransmitter-Hypothesen

Neurotransmitter entfalten ihre Wirkung im zentralen Nervensystem durch Aktivierung von spezifischen Rezeptoren. Sie sind für die interneuronale Kommunikation verantwortlich. Ihre Transporter regeln die Konzentration der Neurotransmitter im synaptischen Spalt und damit die Aktivierung der Rezeptoren. Synapsen sind die dynamischen Verbindungsstellen zwischen den Neuronen, die beim Lernprozess und beim Aufbau des Gedächtnisses kontinuierlich umgebaut werden (synaptische Plastizität). Die Neurotransmitter-Hypothese postuliert, dass durch extraneuronale A β - und intraneuronale Tau-Ablagerungen im Gehirn oder durch chronische Entzündungen der Alzheimer-Patienten die Neurotransmitter-Kommunikation mit ihren Rezeptoren über den synaptischen Spalt gestört wird. Dadurch

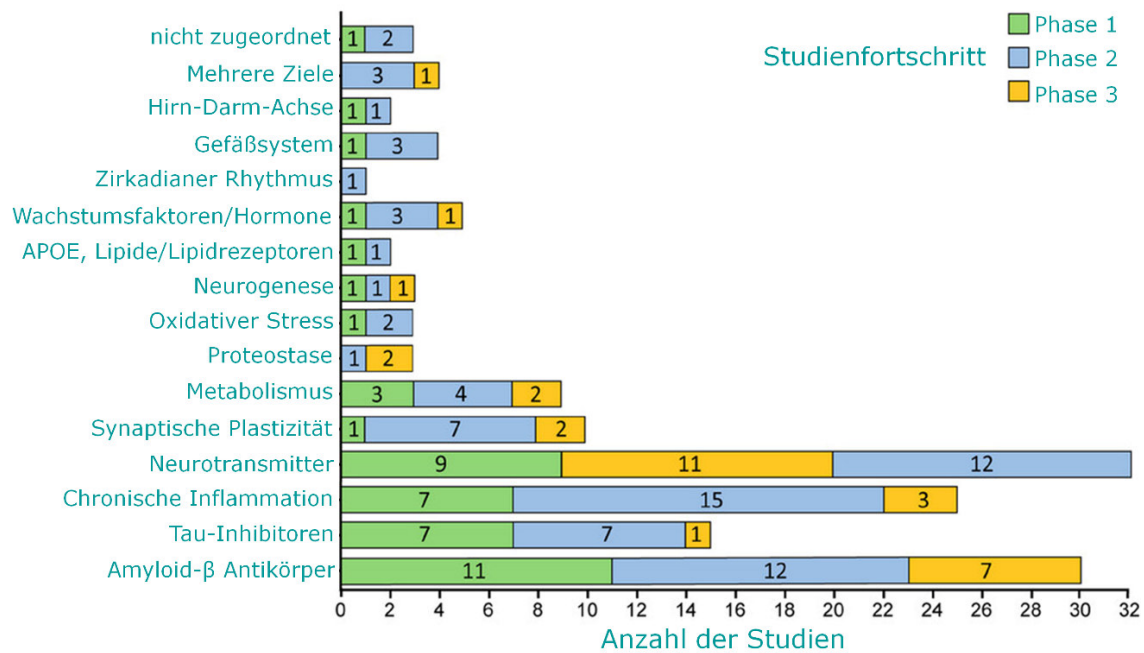


Abb. 1: Themenschwerpunkte sowie Information zur jeweiligen Entwicklungsphase der klinischen Alzheimer-Studien der in den USA zum Stichtag 1.1.2025 registrierten klinischen Studien. Die Themen-Zuordnung erfolgte nach der „Common Alzheimer's Disease Research Ontology (CADRO)“ für Alzheimer-Wirkstoffe (modifiziert nach (2)).

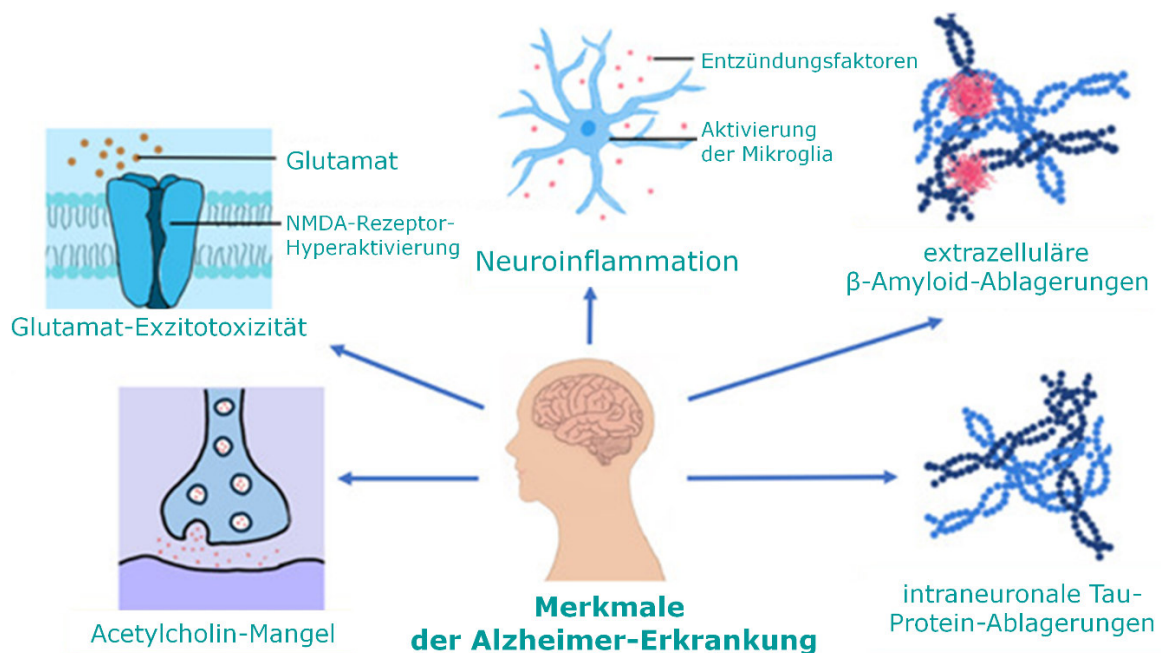


Abb. 2: Wichtige Merkmale der Alzheimer-Erkrankung, die besonders häufig Ziel klinischer Studien sind (modifiziert nach (3)).

gehen kognitive Fähigkeiten sowie Hirnfunktionen verloren. Eine Vielzahl von Neurotransmittern und entsprechende Rezeptoren sind im ZNS exprimiert, dazu gehören Glutamat, GABA, Dopamin, Noradrenalin, Melatonin, Serotonin, Adenosin und Histamin (4,5).

Adenosin-Hypothese Die Wirkung des Neurotransmitters Adenosin im ZNS wird durch Bindung an die Adenosin-Rezeptoren A1R, A2aAR, A2bAR und A3AR ausgeübt. Sie sind Teil der G-Protein gekoppelten Purinozeptoren und stellen hier die Untergruppe P1-Rezeptoren dar, deren

vier Subtypen jeweils auf einem einzelnen Gen kodiert sind (**Weblink 5**). Der für die Alzheimer-Erkrankung besonders wichtige A2AR ist in Synapsen, den Basalganglien, dem Kortex und Hippocampus sowie in den residenten Immunzellen des Gehirns, den Astrozyten und Mikroglia, exprimiert. Der A2AR regelt dort die Glutamat-Aufnahme, die Produktion proinflammatorischer Zytokine sowie die Aktivität der Na/K-ATPase. Die A2AR-Aktivierung inhibiert präsynaptische Inhibitoren wie den A1R und den Cannabinoid CB1-Rezeptor und moduliert postsynaptische NMDA-Rezeptoren. Es wird postuliert, dass die vielfältigen Eigenschaften des A2AR zur Verbesserung der synaptischen Plastizität im ZNS beitragen (6).

Koffein ist ein Antagonist des Adenosin-A2A-Rezeptors. In tierexperimentellen und epidemiologischen Studien sowie in RCTs mit geringen Patientenzahlen und geringer Evidenz wurde die Hypothese unterstützt, dass der Konsum von Kaffee mit einer Verbesserung der kognitiven Leistungen von Alzheimer-Patienten und älteren gesunden Probanden assoziiert ist (7,8). In einer australischen Langzeit-Studie wurden Informationen zum Kaffeekonsum von 227 gesunden Probanden mit einem Alter >60 Jahren über einen Zeitraum von 126 Monaten abgefragt und von Teilgruppen der Einfluss auf die zerebrale A β -Amyloid-Akkumulation (n=60) und das Hirnvolumen (n=51) untersucht. Ein höherer Kaffeekonsum war demnach mit einem geringeren kognitiven Verlust, mit einer geringeren A β -Amyloid-Akkumulation und mit einem geringeren Risiko assoziiert, an Alzheimer zu erkranken (9). Im März 2021 wurde eine Placebo-kontrollierte klinische Koffein-Phase-3-Studie mit 248 leicht oder moderat an Alzheimer erkrankten Patienten gestartet. Die Studienteilnehmer der Koffein-Gruppe erhalten nach einer 3-wöchentlichen schrittweisen Erhöhung der Dosierung zweimal täglich eine Kapsel mit je 200 mg Koffein, die Placebo-Gruppe zweimal täglich eine Kapsel Placebo. Primäres Studienziel ist die Bewertung der Veränderung der kognitiven Fähigkeiten nach 30 Wochen. Ergebnisse der Studie werden in 11/26 erwartet (10).

Cholinerge Hypothese Acetylcholin ist ein Neurotransmitter, der in präsynaptischen Neuronen des peripheren und

zentralen Nervensystems sowie in Muskelfasern mit Hilfe des Enzyms Cholinacetyl-Transferase aus Acetyl-CoA und Cholin synthetisiert und in Vesikeln in den synaptischen Spalt transportiert wird (**Abb. 3**). Er vermittelt seine Wirkungen durch Bindung an postsynaptische membranäre muskarinischen oder nikotinischen Rezeptoren. Cholinerge Neurone, -Synapsen und -Rezeptoren sind in Thalamus, Striatum, limbischen System und Neocortex in großer Anzahl exprimiert und spielen eine wichtige Rolle für Gedächtnis, Lernen, Aufmerksamkeit und anderen höheren Hirnfunktionen (**Weblink 6**). Die cholinerge Hypothese der Alzheimer-Erkrankung postuliert einen Acetylcholin-Mangel als Ursache für ein fortschreitendes Absterben cholinergischer Neurone und eine gestörte Acetylcholin-Übertragung in den Synapsen des zentralen Nervensystems, verbunden mit einer Progression der Alzheimer-Erkrankung. Anticholinerge Medikamente wie Skopolamin sind seit den 1970er Jahren für ihre negativen Auswirkungen auf Gedächtnis und Lernen bekannt und bei älteren Erwachsenen mit schlechteren kognitiven Leistungen, verlangsamten Reaktionszeiten und einem erhöhten Alzheimer-Risiko assoziiert (11). Die langfristige Einnahme solcher Medikamente führt zu strukturellen Veränderungen und einem reduzierten Cortex-Volumen im Gehirn. Der Acetylcholin-Mangel beginnt bereits im frühen, asymptomatischen Stadium der Alzheimer-Erkrankung. Betroffen sind zunächst präsynaptische cholinerge Neurone im Nucleus basalis Meynert, deren Verlust eine eingeschränkte cholinerge Versorgung bewirkt. Im weiteren Verlauf kommt es zusätzlich postsynaptisch auf kortikalen Neuronen zu einem Rückgang sowie zu Veränderungen nikotinerger und muskarinerger Rezeptoren, was zur kognitiven Verschlechterung und zur fortschreitenden Progression der Demenz beiträgt (**Weblink 6**, (11)).

Acetylcholinesterasen sind Enzyme, die die Aufgabe haben, in der Präsynapse der cholinergen Neurone aus Cholin und Essigsäure gebildetes und in den synaptischen Spalt in Vesikeln ausgeschüttetes Acetylcholin wieder in Cholin und Essigsäure zu spalten und so die eingeleitete Signalübertragung schnell zu beenden. Acetylcholinesterase-Hemmer inhibieren diese Acetylcholin-Spaltung.

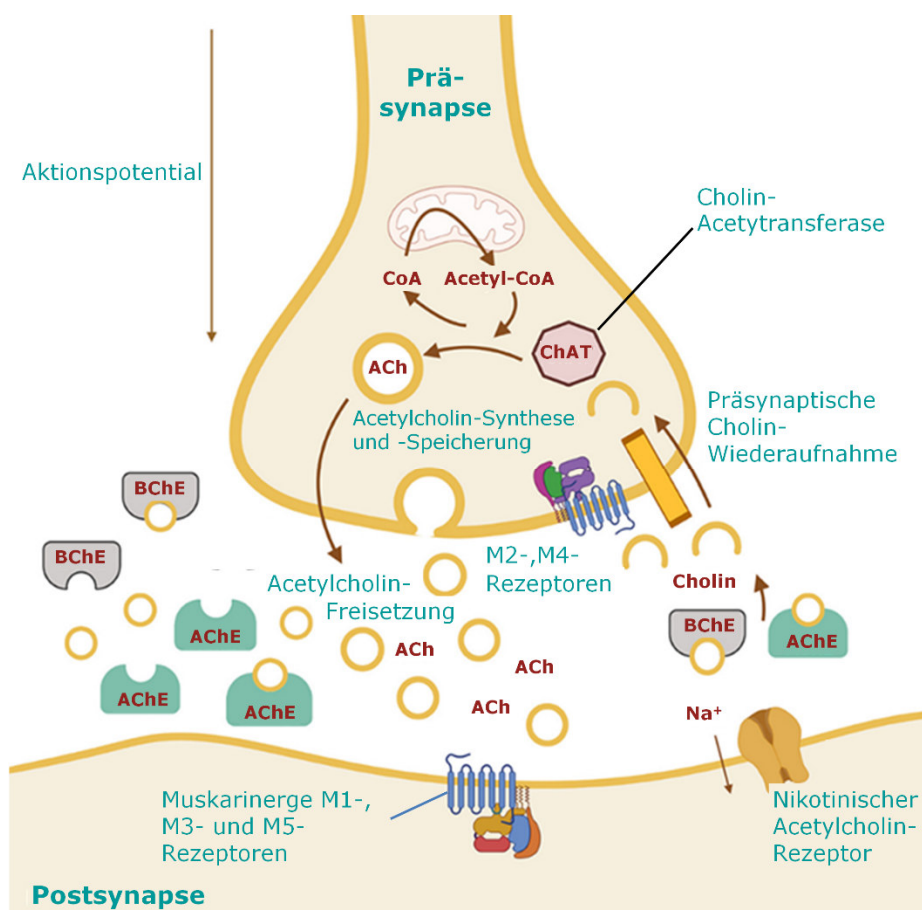


Abb. 3: Schematische Darstellung eines cholinergen Neurons, bestehend aus Präsynapse, synaptischem Spalt und Postsynapse. Acetylcholinesterase-Hemmer inhibieren die Acetylcholin-Spaltung durch Acetylcholinesterasen im synaptischen Spalt. Dadurch wird die Acetylcholin-Konzentration im synaptischen Spalt und in den postsynaptischen Neuronen erhöht und der Verlust an kognitiven Fähigkeiten verlangsamt (ACh=Acetylcholin, BChE=Butyryl-Cholinesterase, AChE=Acetyl-Cholinesterase, ChAT=Cholin-Acetyltransferase, modifiziert nach (12)).

Die Konzentration von Acetylcholin im synaptischen Spalt sowie in der Postsynapse wird erhöht und so der Verlust an kognitiven Fähigkeiten verlangsamt (**Abb. 3**).

Bereits zu Beginn dieses Jahrhunderts wurden zur symptomatischen Therapie der leichten bis moderaten Alzheimer-Erkrankung die Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin zugelassen. Diese Arzneimittel haben die Alzheimer-Therapie in den vergangenen 20 Jahren mangels wirksamerer Alternativen dominiert; sie richten sich nicht gegen die Ursachen der Erkrankung, bewirken auch nur eine geringe Verlangsamung der Progression und temporär eine leichte Verbesserung der Symptomatik. Trotz ihrer geringen Effektivität werden diese cholinergen Arzneistoffe auch in

der aktuellen Demenzleitlinie zur symptomatischen Therapie der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zur Verbesserung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten empfohlen (**Weblink 4**). Wirkmechanismen sowie Studienergebnisse zu Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Dosierungen dieser klassischen Alzheimer-Therapeutika wurden bereits in einem früheren Fortbildungsartikel beschrieben und werden an dieser Stelle nicht weiter behandelt (**Weblink 7**).

Glutamat-Hypothese Der Glutamat-Neurotransmitter ist ein wichtiger erregender Neurotransmitter im ZNS mit Wirkung auf metabotrope (mGluR) und ionotrope Glutamat-Rezeptoren (iGluR). Er wird in präsynaptischen Neuronen produziert und durch Exozytose in den synapti-

schen Spalt freigesetzt. Der NMDA-Rezeptor ist ein membranständiger Ligen- den-gesteuerter Ionenkanal in postsyn- aptischen Neuronen. Er gehört zur Klasse der ionotropen Glutamat-Rezeptoren und hat einen großen Einfluss auf Lernen und Gedächtnis ([Weblink 8](#)). Eine chronische Inflammation erhöht im ZNS die Glutamat-Freisetzung in Mikroglia und Astrozyten, den residenten Immunzellen im ZNS. Dies kann bei übermäßiger Akti- vierung neurotoxisch wirken und Zell- schäden verursachen. Die Glutamat-Hy- pothese bei Alzheimer besagt, dass eine Überaktivierung des Neurotransmitters Glutamat eine wichtige Rolle bei der Ent- stehung und dem Verlauf der Alzheimer- Krankheit spielt ([Abb. 4](#)) (13).

Memantin blockiert den Ionentransport von Calcium- und Magnesium-Ionen im NMDA-Rezeptor und schwächt die Pro- gression der Alzheimer-Erkrankung durch Verstärkung von cholinergen Signalwe- gen und Inhibierung der Glutamat-Hyper-

aktivierung. Es bindet an eine andere Bin- destelle des NMDA-Rezeptors als der na- türliche Neurotransmitter Glutamat und kann nicht von Glutamat aus der Rezep- torbindung verdrängt werden. Die mode- rate Bindungsaffinität von Memantin an den NMDA-Rezeptor bewirkt eine ausge- wogene Balance zwischen therapeuti- schem Nutzen und neuronalen Kollateral- schäden. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass Memantin bei schwer an Alzheimer-Erkrankten hinsichtlich der De- menz-Scores gegen Placebo überlegen war und auch in Kombination mit Cholin- esterase-Inhibitoren bessere Ergebnisse erzielt wurden als mit Cholinesterase-In- hibitoren allein. NMDA-Antagonisten mit höherer Bindungsaffinität als Memantin verursachen schwere neuronale Schäden wie erhöhten zerebralen Blutdruck, Hallu- zinationen, Verwirrtheit, Gefühlslosigkeit und Ruhelosigkeit. Diese NMDA-Antago- nisten wirken auch auf andere Neuro- transmitter-Rezeptoren mit umfangrei- chen Nebenwirkungen ([Weblink 9](#)).

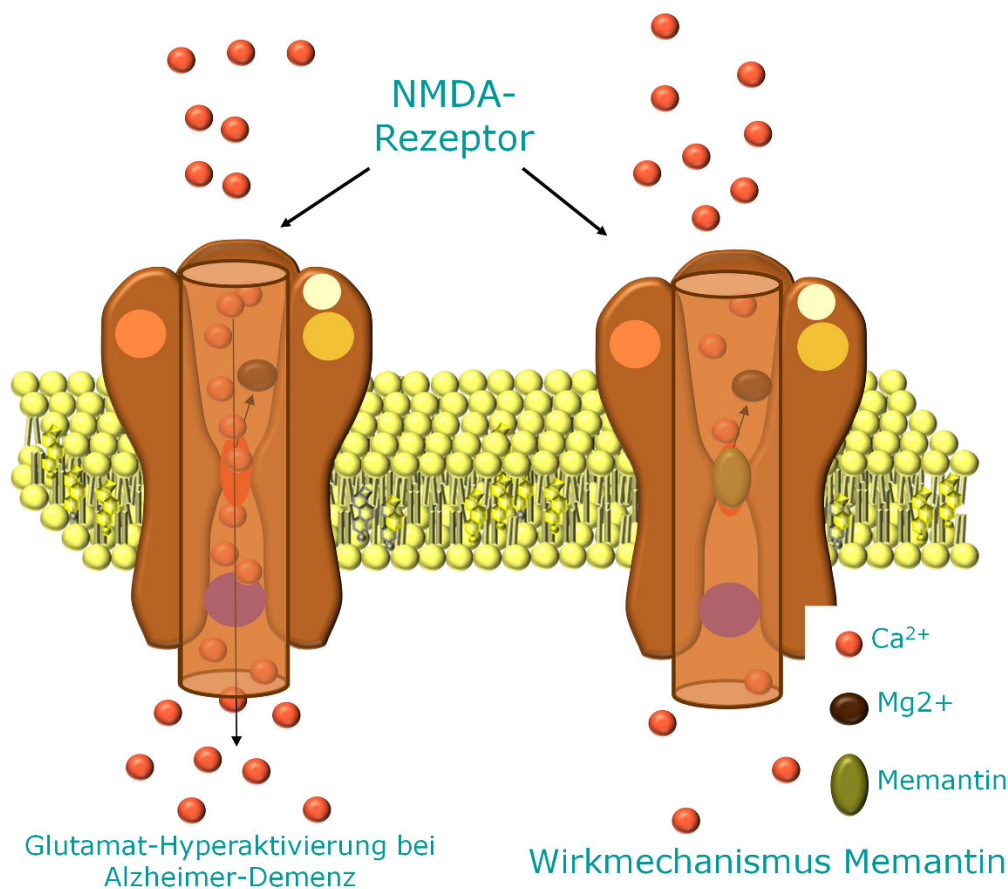


Abb. 4: Vereinfachtes Schema der Hyperaktivierung des NMDA-Rezeptors als postulierte Ursache für die Alzheimer-Erkrankung. Memantin blockiert den Ionenkanal und reduziert die Überaktivierung (modifiziert nach (14)).

1982 wurde in den USA der NMDA-Rezeptorblocker Memantin für die symptomatische Therapie der Parkinson- und 2003 für die symptomatische Behandlung der schweren Alzheimer-Erkrankung zugelassen. Trotz einer nur geringen Effektivität für den langfristigen Krankheitsverlauf wird Memantin angesichts fehlender Alternativen auch in der neuesten Demenz-Leitlinie für die Behandlung der schweren Alzheimer-Erkrankung empfohlen. Memantin hat keinen Nutzen für die Behandlung der milden Alzheimer-Erkrankung. Im Jahr 2018 war Memantin weltweit der am zweithäufigsten verordnete Arzneistoff zur symptomatischen Behandlung von Demenz und wurde in 32 % der Demenz-Fälle verordnet (**Weblink 9**, (13)). Ergebnisse klinischer Studien zu Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Dosierungen des NMDA-Rezeptorblockers Memantin wurden bereits in einem früheren Fortbildungsartikel beschrieben und werden an dieser Stelle nicht weiter behandelt (**Weblink 7**).

Die Amyloid-Hypothese

Die Amyloid-Hypothese postuliert eine Akkumulation des Proteins β -Amyloid ($A\beta_{1-42}$ -Protein) als eine Ursache für die Neurodegeneration und die synaptischen Dysfunktionen der Alzheimer-Erkrankung. Zu den frühen neuropathologischen Merkmalen gehört eine Zunahme von monomerem β -Amyloid im Gehirn. Im weiteren Verlauf der Erkrankung steigt die β -Amyloid-Konzentration bis ein instabiler Übersättigungszustand erreicht ist. Nach einer mehrjährigen Verzögerungszeit können Amyloid-Kerne gebildet werden, die weiteres β -Amyloid anlagern und schließlich Amyloid-Fibrillen und -Plaques bilden („nucleation dependent pathway“). Die Fibrillen sind regelmäßig angeordnete Amyloid-Strukturen mit einer charakteristischen helikalen Faltblatt-Struktur. Die Ablagerung der pathologischen Proteinprodukte folgt einem typischen regionalen Ausbreitungsmuster: Initial charakteristisch ist der Befall der entorhinalen Region (Bindeglied zwischen Hippokampus und Neokortex, funktionell: Input für Gedächtnisinhalte aus Arealen des übrigen Kortex in den Hippokampus) und später des gesamten Hippokampus (Stadien I-II). Es folgt die Ausbreitung über das

limbische System, den frontalen Kortex (Stadien II-III) und schließlich fast den gesamten übrigen Kortex (Stadium III). Dies bewirkt häufig den Tod der Nervenzellen (**Weblink 10**). Nachgeschaltet erfolgt durch Tau-Phosphorylierung die Bildung von innerneuronalen Ablagerungen („neurofibrillary tangle“, NTF), (**Weblink 11**, (15,16)). Struktur, Entstehung und Auswirkungen der NTFs werden im nachfolgenden Kapitel dieser Übersicht behandelt.

Alzheimer-Pathogenese und der Amyloid-Signalweg Amyloid-Proteine werden durch Proteolyse von APP gebildet, dem β -Amyloid-Vorläuferprotein mit 654-670 Aminosäuren, dessen Gen auf Chromosom 21 liegt und das für die Bildung und die Entwicklung von Neuronen sowie die Reparatur von Synapsen verantwortlich ist. Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21) oder mit bestimmten anderen Mutationen des Chromosoms 21 haben eine erhöhte Alzheimer-Prävalenz (genetisch bedingte Alzheimer-Erkrankung) (17,18). Die proteolytische Spaltung durch verschiedene APP-Proteasen ist entscheidend für die Alzheimer-Pathogenese. Bei Gesunden wird das in der Zellmembran von Neuronen lokalisierte APP vorwiegend von der α -Sekretase auf dem nicht-amyloidogenen Signalweg unter Ausbildung von wasserlöslichem und neuroprotektivem sAPP α mit 654-670 Aminosäuren gespalten (**Abb. 5, linke Seite**). Bei Alzheimer-Patienten überwiegt der amyloidogene Signalweg durch sequentielle Spaltungen durch die β - und γ -Sekretasen. Es werden lösliche APP-Bruchstücke und $A\beta$ -Monomere gebildet (**Abb. 5, rechte Seite**, (18)).

Die löslichen APP-Bruchstücke gehen Konformationsänderungen und intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen unter Ausbildung von stabilen Faltblatt-Strukturen ein. Das verbleibende membrangebundene APP-Fragment wird durch Proteasen in weitere Bruchstücke gespalten, unter anderen werden $A\beta$ -Proteine mit 40 Aminosäuren und das besonders unlösliche und neurotoxische $A\beta_{1-42}$ -Protein mit 42 Aminosäuren gebildet und von der Zellmembran in den extrazellulären Bereich transportiert. Dort erfolgt die Agglomeration zu Oligomeren, Protofibrillen und Fibrillen (18). Die biologischen Funktionen von APP, vom löslichen sAPP α und

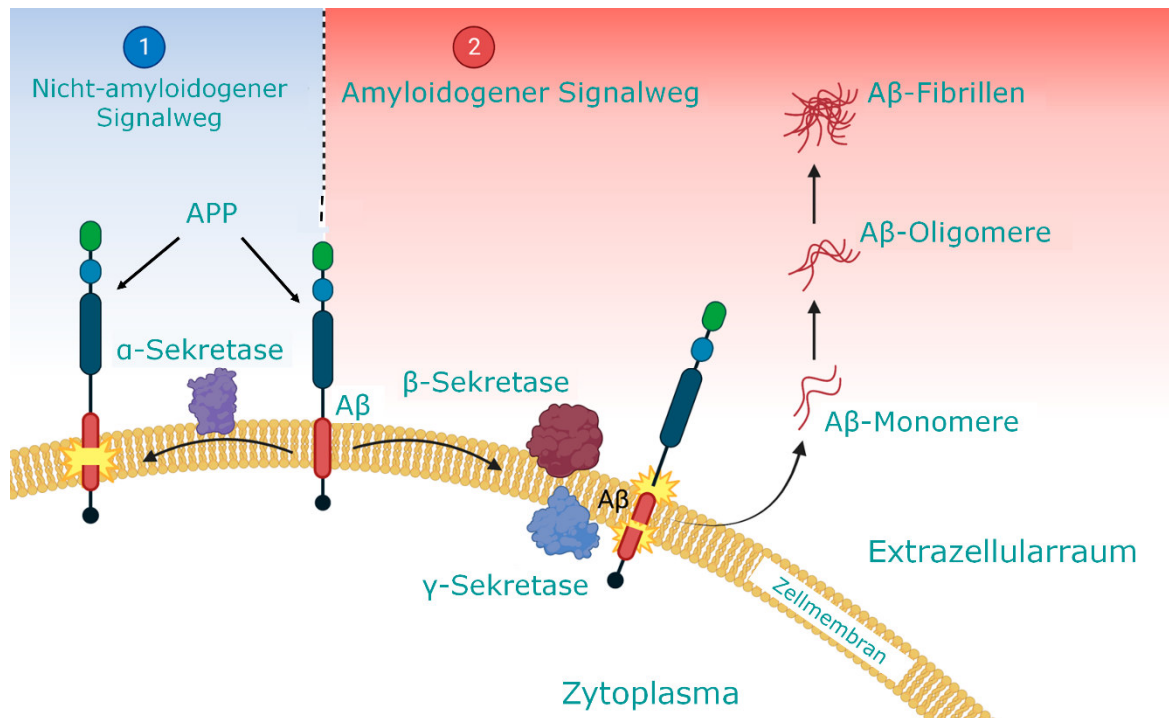


Abb. 5: Auf dem nicht-amyloidogenen Signalweg wird das Amyloid-Vorläufer-Protein (APP) durch die α -Sekretase gespalten und dabei extrazelluläres lösliches APP gebildet (**Abb. 5, linke Seite**). Auf dem amyloidogenen Signalweg wird APP zunächst durch die β -Sekretase und anschließend durch die γ -Sekretase innerhalb der neuronalen Membran gespalten (**Abb. 5, rechte Seite**). Dieser proteolytische Signalweg setzt auch monomeres Amyloid- β in den Extrazellulärraum frei. Durch Agglomeration bilden sich zytotoxische A β -Oligomere und unlösliche A β -Fibrillen und -Plaques (modifiziert nach (18)).

von den α -, β - und γ -Sekretasen bei Gesunden sind nicht vollständig geklärt. Mikroglia werden als Cofaktoren für das gestörte Gleichgewicht zwischen Bildung und Auflösung von Amyloid-Ablagerungen diskutiert. Dabei handelt es sich um eine extrem heterogene Klasse von Immunzellen im Gehirn mit lokal und temporal variierenden Merkmalen, die mit protektiven oder auch mit pathogenen Funktionen assoziiert sind. Auf der einen Seite phagozytieren Mikroglia pathogene β -Amyloid-Agglomerate und verhindern Neuroinflammation und -degeneration; auf der anderen Seite setzen sie Zytokine, Chemokine und extrazelluläre Vesikel frei, die an der Pathogenese und Progression der Erkrankung beteiligt sind (**Weblink 12, (19)**). Der Einfluss der A β -Plaques und die Identifizierung besonders pathogener β -Amyloid-Spezies auf Entstehung und Progression der Alzheimer-Erkrankung und die Entwicklung von Arzneistoffen zur Bekämpfung dieser pathogenen Ablagerungen sind seit vielen Jahren Hauptgegenstand der Alzheimer-Forschung (**Weblinks 13,14**).

Aktuelle β -Amyloid-Therapieoptionen In klinischen Studien wird an der aktiven und passiven Immunisierung von extrazellulären Amyloid- β -Aggregaten geforscht, wobei bei der passiven Immunisierung exogene monoklonale Antikörper gegen die unlöslichen extrazellulären Amyloid- β -Aggregate infundiert werden. Bei der aktiven Immunisierung werden Arzneistoffe injiziert, die den Körper in die Lage versetzen, selbst derartige Antikörper zu produzieren. Beide Verfahren haben grundsätzliche Vor- und Nachteile: Bei der aktiven Immunisierung wird das Immunsystem durch die Gabe eines Antigens – wie bei einer Impfung – gezielt stimuliert, um eine spezifische Abwehrreaktion und die Bildung eines immunologischen Gedächtnisses zu erzeugen. Der Patient ist dann in der Lage, die Antikörper kostengünstig langfristig selbst zu produzieren, mit dem Nachteil, dass verschiedene Patienten unterschiedliche Reaktionen und Nebenwirkungen auf diese Stimulation zeigen. Bei der passiven Immunisierung müssen die monoklonalen Antikörper über Jahre kostenintensiv

wiederholt infundiert werden. Alle Patienten erhalten anfangs jeweils die gleiche Dosis und abhängig von Wirkung und bei auftretenden Nebenwirkungen kann die Behandlung kurzfristig angepasst oder abgebrochen werden (18). Vier gegen A β -Aggregate gerichtete Antikörper (Bapineuzumab (20), Solanezumab (21), Crenezumab (18) und Gantenerumab (22) wurden zwischen 2003 und 2010 entwickelt und zeigten in abschließenden Phase-3-Studien eine signifikante Amyloid- β -Reduktion, aber im Vergleich zu Placebo keine signifikante klinische Verbesserung der kognitiven Beeinträch-

tigungen. Diese Antikörper wurden weder in den USA noch in Europa zur Alzheimer-Therapie zugelassen. Trotz dieser Misserfolge und den zunehmenden Zweifeln an der Amyloid-Hypothese als alleinige Alzheimer-Ursache wurde weiter nach wirksameren Arzneistoffen gegen A β -Ablagerungen geforscht. In der vorliegenden Übersicht soll näher auf die drei bisher in den USA zugelassenen Arzneistoffe Aducanumab, Donanemab und Lecanemab eingegangen werden, die alle eine passive Immunisierung, aber unterschiedliche Amyloid- β -Aggregate als Ziel haben (**Abb. 6**, (18)).

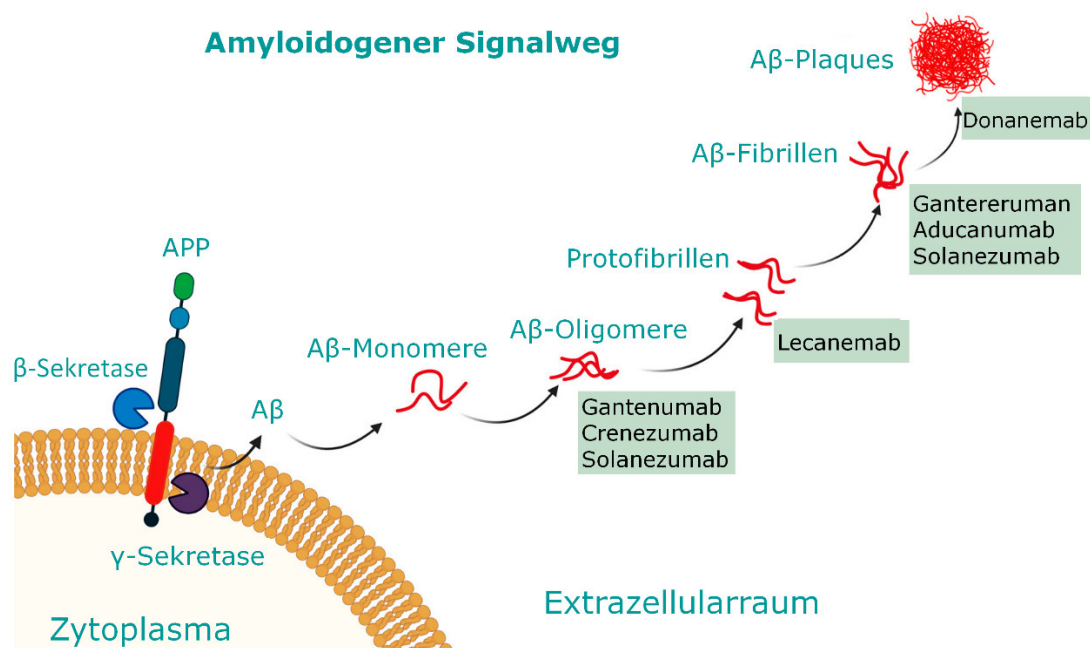


Abb. 6: Zielmoleküle der monoklonalen anti-A β -Arzneistoffe: Lecanemab ist auch in Europa zugelassen und die Zulassung von Donanemab wird inzwischen von der EMA empfohlen. Die Phase-3-Studien der übrigen genannten Antikörper wurden inzwischen beendet. Es erfolgte keine Zulassung, weil im Vergleich zu Placebo keine signifikante Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigungen nachgewiesen werden konnten (modifiziert nach (18)).

Aducanumab (Aduhelm®) Am 6.7.2021 wurde mit dem von der Firma Biogen entwickelten monoklonalen Antikörper Aducanumab von der FDA in einem beschleunigten Genehmigungsverfahren erstmals seit 2003 ein neues Alzheimer-Medikament zugelassen. Dieses Verfahren erlaubt in Abwägung von Wirkung und Nebenwirkungen die vorläufige Zulassung eines Arzneistoffs durch die „U.S. Food and Drug Administration“. Voraussetzung ist ein potentiell großer klinischer Nutzen für schwerkranke Patienten auf Basis eines Surrogat-Endpunkts wie der Reduktion der Amyloid-Plaques, auch wenn

noch Unsicherheiten über den klinischen Nutzen bestehen (23). Aducanumab war das erste zugelassene Alzheimer-Medikament, das gegen lösliche A β -Oligomere und unlösliche A β -Fibrillen gerichtet ist. Es bewirkt zeit- und dosisabhängig einen Rückgang der Ablagerungen von Amyloid-Beta-Plaques im Gehirn, eine der postulierten Ursachen für die Entstehung und Progression der Alzheimer-Erkrankung. Zusätzlich wurde postuliert, dass Aducanumab auch eine Reduzierung von phosphatiertem Tau-Protein in der zerebrospinalen Flüssigkeit bewirkt. Es wurde erwartet, dass diese Wirkungen auch zu

einer verlangsamten Krankheitsprogression führen. Nach der Zulassung musste Biogen den erwarteten Nutzen des neuen Medikamentes in einer Phase-4-Bestätigungsstudie nachweisen (24). In den doppelblinden, randomisierten, multinationalen und Placebo-kontrollierten klinischen EMERGE- und ENGAGE-Studien wurden 1638 bzw. 1647 leicht an Alzheimer erkrankte Patienten mit bestätigter Amyloid-Pathologie im Frühstadium der Erkrankung im Verhältnis 1/1/1 randomisiert. Die erste Kohorte der Patienten erhielt über einen Zeitraum von 76 Wochen einmal in vier Wochen eine niedrige Aducanumab-Dosis infundiert, die zweite Kohorte jeweils eine hohe Dosis und die dritte jeweils eine Placebo-Infusion. Die kognitiven und Verhaltensänderungen der Patienten wurden als primäre Endpunkte auf Basis eines Bewertungsschemas („Clinical Dementia Rating Sum of Boxes“ (CDR-SB)) eingeschätzt. Weitere Messungen umfassten die Sicherheit sowie sekundäre und tertiäre klinische Endpunkte zur Beurteilung von Kognition, Funktion und Verhalten sowie Biomarker. Die mit gleichem Studiendesign durchgeführten klinischen EMERGE- und ENGAGE-Studien wurden nach Auswertung der primären, sekundären und tertiären Endpunkte von rund 50 % der Patienten vorzeitig abgebrochen. Grund waren die trotz eines identischen Studiendesigns grundsätzlich divergierenden Ergebnisse der beiden Studien (25). Das primäre Studienziel wurde in der EMERGE-Studie von der Hochdosis-Aducanumab-Gruppe gegenüber Placebo erreicht [95 %-KI, -0,69 bis -0,09; $P=0,012$; 22 % Verbesserung], aber in der ENGAGE-Studie verfehlt [95 %-KI, -0,26 bis 0,33; $P=0,833$; 2 % Verschlechterung]. In beiden Studien war eine dosis- und zeitabhängige Reduktion pathophysiologischer Marker der Alzheimer-Krankheit beobachtet worden. Auf Grund der inkonsistenten Studienergebnisse konnten die EMERGE- und ENGAGE-Studien keinen Nachweis zur klinischen Wirksamkeit von Aducanumab erbringen. Die Aducanumab-Vermarktung wurde daraufhin zunächst eingestellt und Folgestudien eingeleitet (25,26).

Donanemab (Kisunla®) Donanemab ist wie Aducanumab ein monoklonaler Antikörper zur Auflösung von Amyloid- β -Plaques, der 2023 und 2024 in den USA sowie in Japan, China und Großbritannien

zur Behandlung von Erwachsenen mit Amyloid-Plaques im Frühstadium der Alzheimer-Krankheit zugelassen wurde. Die FDA-Zulassung von Donanemab im Jahr 2023 für Alzheimer-Patienten mit milden Symptomen und mit Amyloid- und Tau-Pathologie basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden klinischen TRAILBLAZER-ALZ-2-Studie mit insgesamt 1736 Patienten, von denen 860 über einen Zeitraum von 72 Wochen alle 4 Wochen eine Donanemab- und 876 über den gleichen Zeitraum Placebo-Infusionen erhalten hatten. Die Teilnehmer der Donanemab-Gruppe erhielten zunächst dreimal alle 4 Wochen eine Start-Infusion von 400 mg und anschließend alle 4 Wochen bis Woche 72 eine Infusion von 1.400 mg Donanemab. Nach Erreichen der vorgegebenen Donanemab-Dosierung wurden die Teilnehmer der Donanemab-Gruppe ebenfalls auf Placebo umgestellt. Primäres Studienziel war die Bewertung der kognitiven Verschlechterung der Patienten ausgehend von einem Anfangswert nach 76 Wochen Behandlung mit Donanemab im Vergleich zu Placebo gemäß des „integrated Alzheimer Disease Rating Scale-Scores“. Durch die 72-wöchige Behandlung mit Donanemab konnten bei Alzheimer-Patienten im frühen Krankheitsstadium die kognitiven Beeinträchtigungen im Vergleich zu Placebo signifikant verlangsamt werden. Dieses Ergebnis wurde auch bei den Patienten mit niedriger, mittlerer und hoher Tau-Pathologie erreicht (27). Im März 2025 hat sich der Expertenrat der Europäischen Arzneimittelkommission (EMA) angesichts gravierender Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, allergischen Reaktionen während oder nach der Infusion sowie potenziell gefährlichen Hirnschwellungen oder Hirnblutungen gegen eine Donanemab-Zulassung in Europa ausgesprochen. Diese Bewertung wurde am 24.7.2025 korrigiert und eine Zulassung empfohlen (**Weblinks 15,16**).

Lecanemab (Leqembi®) Homogenisierte Hirnproben und Proben des temporalen Cortex verstorbener Alzheimer-Patienten sowie verstorbener, nicht dementer Kontrollpersonen wurden durch verschiedene physikalische Trennverfahren (Extraktion, Größen-Ausschluss-Chromatographie, Ultrazentrifugation, Massenspektroskopie, Immunoprecipitation) in lösliche und unlösliche sowie in Fraktionen mit unter-

schiedlichen A β -Molekülgrößen getrennt und die jeweilige Bindungsaffinität von Lecanemab bestimmt. Von den A β -Proteinen ist das A β 42 mit 42 Aminosäuren im Temporallappen der Alzheimer-Gehirne der häufigste Proteinbaustein, wobei der überwiegende Teil dieses A β 42 in der unlöslichen Hirnfraktion vorlag. Lecanemab bindet nach Infusion nicht an monomeres

A β im Blut und kann deshalb die Blut-Hirn-Schranke passieren. Es bindet mit größter Affinität an die im Temporallappen löslichen A β 42-Oligomere und -Protofibrillen und auch an die unlöslichen A β 42-Plaques (**Abb. 7**). Diese an Lecanemab gebundenen A β -Strukturen werden in Mikrogliazellen aufgenommen und durch Proteolyse eliminiert (28).

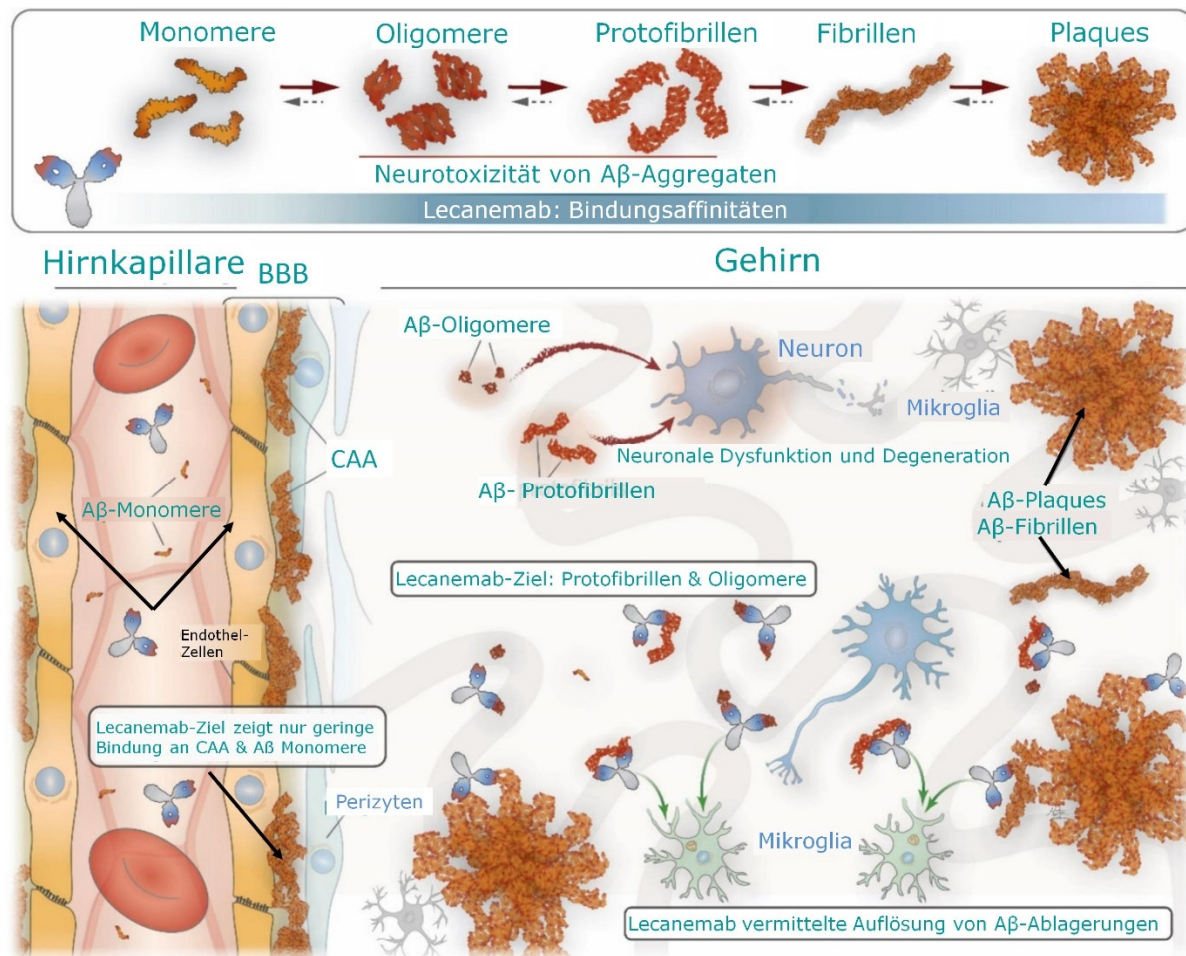


Abb. 7: Vereinfachtes Schema des Wirkmechanismus von Lecanemab. Die Lecanemab-Bindungsaffinität zu den verschiedenen A β -Aggregaten ist im oberen Teil gezeigt. Dunklere Blautöne entsprechen einer höheren Bindungsaffinität. Im unteren Teil wird die minimale Bindungsaffinität zur Blut-Hirn-Schranke (Blood-brain barrier (BBB)), der geringe Einfluss auf die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) sowie die bevorzugte Bindung an A β -Oligomere und -Protofibrillen gezeigt. Letztendlich aktiviert Lecanemab Mikroglia zur Phagozytose der A β -Ablagerungen (modifiziert nach (28)).

Im Januar 2023 hat Lecanemab von der FDA zunächst in einem beschleunigten Zulassungsverfahren eine vorläufige Zulassung als Alzheimer-Therapeutikum erhalten. Am 6.6.2023 überführte die FDA auf Basis der Ergebnisse der „Clarity AD-Studie“ (29) die vorläufige in eine vollständige Zulassung für Alzheimer-Patienten mit milden kognitiven Beeinträchtigungen in der Anfangsphase der Erkrankung und mit bestimmten genetischen Voraussetzungen: Patienten mit zwei Apolipoprotein E-Genkopien im Gehirn haben ein höheres Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen wie Hirnblutungen und -ödeme und dürfen daher nicht mit Lecanemab behandelt werden. In der „Clarity AD-Studie“ wurde gezeigt, dass

gungen in der Anfangsphase der Erkrankung und mit bestimmten genetischen Voraussetzungen: Patienten mit zwei Apolipoprotein E-Genkopien im Gehirn haben ein höheres Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen wie Hirnblutungen und -ödeme und dürfen daher nicht mit Lecanemab behandelt werden. In der „Clarity AD-Studie“ wurde gezeigt, dass

der humanisierte monoklonale IgG1-Antikörper Lecanemab mit hoher Affinität an lösliche A β -Oligomere bindet, insbesondere an A β 42-Protofibrillen. Die Lecanemab-A β -Aggregate werden von Mikroglia aufgenommen, phagozytiert und dadurch die Amyloid-Anreicherung verlangsamt (**Weblink 17**) (28). Am 15.4.2025 wurde Lecanemab als erster monoklonaler Antikörper auch in Europa zur Behandlung von Alzheimer-Patienten von der European Medicinal Agency zugelassen (**Weblinks 18,19**).

Die „Clarity AD-Studie“ ist eine Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie mit 1795 Studienteilnehmern, von denen 898 über einen Zeitraum von 18 Monaten alle zwei Wochen eine Infusion mit 10 mg Lecanemab pro Kilogramm Körpergewicht und 897 über den gleichen Zeitraum Placebo-Infusionen erhalten hatten. Primärer Endpunkt der Studie war die Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigungen in den beiden Kohorten der Studie, die durch den Messwert „Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes“ (CDR-SB)) bewertet wurden. Sekundäre Endpunkte waren die in PET-Messungen nachgewiesene Abnahme von löslichen A β -Proteinen und -Fibrillen im Gehirn sowie weitere Testergebnisse von kognitiven Beeinträchtigungen und ein Messwert zur Bewältigung der Alltagsfähigkeiten („Daily Living Scale“). Ausgehend von einem „CDR-SB“-Startmesswert der kognitiven Beeinträchtigungen von 3,2 in beiden Kohorten erhöhten sich nach 18 Monaten der Therapie die kognitiven Beeinträchtigungen in der Lecanemab-Gruppe vom Angangswert um 1,21 und in der Placebo-Gruppe um 1,66 Bewertungs-Einheiten. (Differenz=-0.45; 95 % Confidence Interwall [CI], -0.67 bis -0.23; P<0.001). Alle sekundären Studienziele (weitere Messwerte der kognitiven Beeinträchtigungen, die Abnahme von löslichen A β -Proteinen und -Fibrillen sowie der Messwert zur Bewältigung der Alltagsfähigkeiten wurden ebenfalls signifikant erreicht (29). Die Relevanz der geringeren kognitiven Beeinträchtigung von Lecanemab von 0,45 „CDR-SB“-Einheiten gegenüber Placebo auf einer Skala von 0-18 Bewertungseinheiten wird im klinischen Alltag angesichts von seltenen gravierenden Nebenwirkungen wie zerebralen Ödemen und Hirnblutungen intensiv diskutiert (**Weblinks 18,19**).

Fazit Morbus Alzheimer ist nach wie vor eine progressive, nicht heilbare Erkrankung mit unbekannter Ätiologie. Durch die Zulassungen von drei monoklonalen Anti- β -Amyloid-Antikörpern gegen A β -Agglomerate in den USA und von zwei dieser Antikörper in Europa wurden nach zwei Jahrzehnten stagnierender, ausschließlich symptomatischer Alzheimer-Therapie erstmals Arzneistoffe gegen ein wesentliches, als ursächlich eingestuftes Merkmal der Alzheimer-Erkrankung zugelassen. Diese Arzneistoffe werden angesichts der Heterogenität der Erkrankung, fehlender Langzeitdaten über den Behandlungsfortschritt und erheblicher Nebenwirkungen kontrovers diskutiert. In einer Metaanalyse aus 26 Studien mit insgesamt 21.236 Alzheimer-Patienten wurden Risiken, Wirkungen und Nebenwirkungen von sieben der zugelassenen und nicht zugelassenen Wirkstoffe dieser Arzneistoffklasse verglichen. Donanemab wurde in dieser Metaanalyse hinsichtlich funktionaler und kognitiver Wirksamkeit doppelt so gut bewertet wie Aducanumab und Lecanemab. Die höhere Wirksamkeit ist aber mit einem höheren klinisch relevanten Risiko für zerebrale Ödeme und Hirnblutungen assoziiert (30,31).

Die Tau-Hypothese

Die geringe, im klinischen Alltag kaum wahrnehmbare Wirksamkeit der Anti- β -Amyloid-Antikörper zur Verlangsamung der Progression der Alzheimer-Erkrankung hat die β -Amyloid-Hypothese als alleinige wesentliche Krankheitsursache nicht bestätigt und alternativen Forschungsansätzen wie der Tau-Hypothese sowie Kombinationstherapien neuen Auftrieb gegeben. Die Tau-Hypothese assoziiert die Progression von Morbus Alzheimer mit der Zunahme pathogener intrazellulärer Fibrillen-Ablagerungen im Zellkörper und in den Dendriten von Neuronen. Tau-Proteine interagieren mit dem Mikrotubuli-Gerüst der Nervenzellen und beeinflussen deren Stabilität und Dynamik. Mikrotubuli haben Einfluss auf das Neuronenwachstum und die Struktur der Neurone sowie auf den Transport von Neurotransmittern. Vom Tau-Protein, dessen Gen auf Chromosom 17 lokalisiert ist und das 16 Exons enthält, existieren durch alternatives Splicing sechs Haupt-Iso-

formen mit 352-441 Aminosäuren. Jeweils drei dieser Isoformen enthalten drei (3R) bzw. vier (4R) C-terminale Mikrotubuli-Bindungsdomänen, wobei die 4R-Isoform eine höhere Mikrotubuli-Bindungsaffinität aufweist. Ein verändertes 3R/4R-Verhältnis und posttranslationale Modifikationen des Tau-Proteins werden als mögliche Ursachen für die intrazellulären Proteinablagerungen verantwortlich gemacht (32). Mit einer Vielzahl von Serin-, Threonin- und Tyrosin-Aminosäuren bietet das Tau-Protein zahlreiche Angriffspunkte für posttranslationale Reaktionen. Am besten untersucht ist die durch Mutationen verursachte Hyperphosphorylierung, die die Mikrotubuli-Tau-Interaktion inhibiert und die Akkumulation von Tau-Proteinen fördert.

Verschiedene Kinasen und Phosphatasen regulieren diese posttranslationalen Hyperphosphorylierungen und sind Angriffs-

punkte für neue Therapeutika. Pathogene mutierter Tau-Proteine werden von den befallenen Neuronen durch trans-synaptische oder nicht-synaptische Signalwege durch Exozytose oder Vesikel in den extrazellulären Raum freigesetzt, von nicht befallenen Neuronen durch Endozytose oder Membran-Fusion aufgenommen und auf diese Weise die Progression und Ausbreitung der Erkrankung in andere Hirnregionen ermöglicht (32). Mögliche Angriffspunkte für Anti-Tau-Wirkstoffe sind in **Abb. 8** zusammengefasst (33). In ersten klinischen Machbarkeitsstudien von Medikamenten, die das Tau-Protein zum Ziel haben, werden Tau-Kinase-Inhibitoren, Mikrotubuli-Stabilisatoren, Hsp90-Inhibitoren und Antisense-Oligonukleotide zur Inhibierung der Tau-Expression geprüft. Auch Impfstoffe, die Inhibitoren der Tau-Hyperphosphorylierung und -Aggregation zum Ziel haben, sind Ziele von klinischen Studien (34).

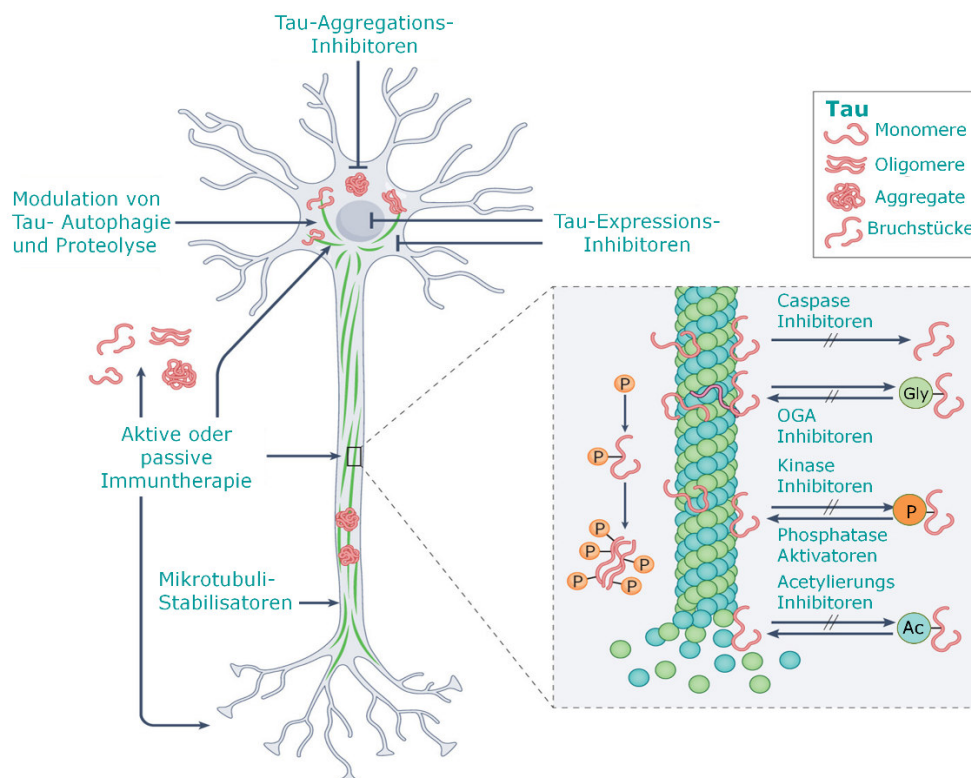


Abb. 8: Graphische Darstellung möglicher Ziele verschiedener Arzneistoffe, die in klinischen Studien gegen intraneuronale Tau-Ablagerungen geprüft werden: Antisense Oligonukleotide zur Inhibierung der Tau-Expression, Methylenblau-Derivate zur Inhibierung der Tau-Aggregation, Mikrotubuli-Stabilisatoren wie TPI-287 zur Kompensation des Verlustes der Tau-Mikrotubuli-Stabilisierung sowie die Auflösung von Tau-Ablagerungen durch Aktivierung von Autophagie und Proteolyse. Ziel von aktiven oder passiven Immuntherapien ist die Auflösung der Tau-Ablagerungen mit Hilfe von Antikörpern. Pathologische Tau-Ablagerungen sind durch umfangreiche posttranslationale Modifizierungen wie Hyperphosphorylierung und Acetylierung charakterisiert, die durch entsprechende Inhibitoren oder Aktivatoren modifiziert werden können. (OGA=O-Glc-N-Acylierung (modifiziert nach (33)))

Mit zwei aktiven Impfstoffen und neun Antikörpern gegen Tau-Ablagerungen war die Tau-Immuntherapie 2023 das Themenfeld mit der größten Anzahl an klinischen Studien gegen Tau-Ablagerungen. In jeweils drei Studien werden Kinase-Inhibitoren bzw. Phosphatase-Aktivatoren, Mikrotubuli-Stabilisatoren und Tau-Aggregationsinhibitoren geprüft. Die überwiegende Anzahl der Studien befindet sich zurzeit noch in den Phasen-1 und Phasen-2. Die beiden Phase-3-Studien werden in den folgenden Kapiteln näher beschrieben (33).

E2814 wurde als humanisierter monoklonaler Antikörper entwickelt, der an die Mikrotubuli-Bindedomäne des extrazellulären Tau-Proteins bindet. Ziel dieses Wirkstoffes ist die Eindämmung der Weitergabe sowie der Progression von pathogenen Tau-Spezies (**Weblink 20**). Bei Patienten mit einer vererbten Alzheimer-Erkrankung durch APP-Mutationen konnte in einer kleinen Phase-1b/2-Studie mit 8 Patienten bei 7 der Patienten (n=7) nach 12 Wochen E2814-Behandlung eine signifikante Reduzierung des Tau-243-Fragmentes um 50,6 % sowie nach 108 Wochen (n=2) eine Reduzierung um 71,6 % nachgewiesen werden. Phosphoryliertes Tau gesunder Studienteilnehmer wurde durch E2814 nicht beeinflusst. Aufgrund der vielversprechenden vorläufigen Ergebnisse wurden eine Phase-3-Folgestudie als Monotherapie bei Patienten mit familiärer Alzheimer-Erkrankung sowie im Jahr 2024 eine Phase-2-Kombinationsstudie mit Lecanemab bei Patienten mit früher, sporadischer Alzheimer-Erkrankung gestartet. Beide Studien sollen im Oktober 2027 abgeschlossen sein (33).

LMTX (andere Bezeichnung: TRx0237) ist ein Methylenblau-Derivat, das in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und das in Tierversuchen die Tau-Aggregation verringert, bestehende Tau-Ablagerungen auflöst und kognitive Fähigkeiten verbessert. Methylenblau ist ein zugelassenes Arzneimittel, das seit langer Zeit in Afrika als Anti-Malaria-Medikament eingesetzt wird (**Weblink 21**, (35)). In klinischen Phase-3-Studien wurde LMTX vom in Singapur eingetragenen Pharmaunternehmen TauRx zur Behandlung von Alzheimer-Patienten mit mildem oder moderatem Krankheitsverlauf geprüft.

In einer im April 2023 abgeschlossenen klinischen Studie mit hoher LMTX-Dosierung, aber fehlender Kontrollgruppe, wurde über eine Wirksamkeit hinsichtlich einer Verbesserung der kognitiven- und Alltagsfähigkeiten sowie einen verringerten Verlust an Hirnvolumen berichtet. Die Studie wird in einer einjährigen open-label-Erweiterungsstudie fortgesetzt. TauRx prüft die Zulassung des Methylenblau-Derivats im Vereinigten Königreich und steht in Zulassungs-Verhandlungen mit der European Medicines Agency (33).

Die Neuroinflammations-Hypothese

Die geringe Effektivität aller bisherigen Alzheimer-Therapeutika, einschließlich der neu zugelassenen Amyloid- β -Inhibitoren, hat der Forschung nach weiteren Ursachen für die Alzheimer-Progression Auftrieb gegeben. Die Neuroinflammations-Hypothese postuliert chronische Entzündungen als Ursache für die Entstehung und Progression von Morbus Alzheimer. Die anhaltende Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten, den residenten Immunzellen des zentralen Nervensystems, sowie die damit verbundene Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren besitzt eine zentrale, duale Rolle in Bezug auf Neuroprotektion und Neurodegeneration.

Die akute neuroinflammatorische Antwort ist eine grundlegende und notwendige protektive Reaktion auf schädliche Stimuli wie Infektionen, Toxine oder neuronale Verletzungen. Bei einer permanenten Überaktivierung der Mikroglia-Zellen kann es aber zu einer chronischen Inflammation, verbunden mit einer überschießenden Ausschüttung von zytotoxischen Molekülen und inflammatorischen Faktoren sowie zur Ausbildung teilungsunfähiger, aber noch lebender Phänotypen kommen (**Abb. 9**). Chronisch aktivierte Mikroglia verlieren ihre Fähigkeit, pathologische Tau-Proteine und Tau-Ablagerungen zu phagozytieren. Dies fördert die A β -Akkumulation, die Tau-Vermehrung, den neuronalen Zelltod und schließlich die Alzheimer-Progression. In Gewebe-Untersuchungen verstorbener Alzheimer-Patienten war der Anteil aktivierter Mikroglia mit der der Tau-Akkumulation und der Konzentration an hyperphosphoryliertem Tau assoziiert (32,36).

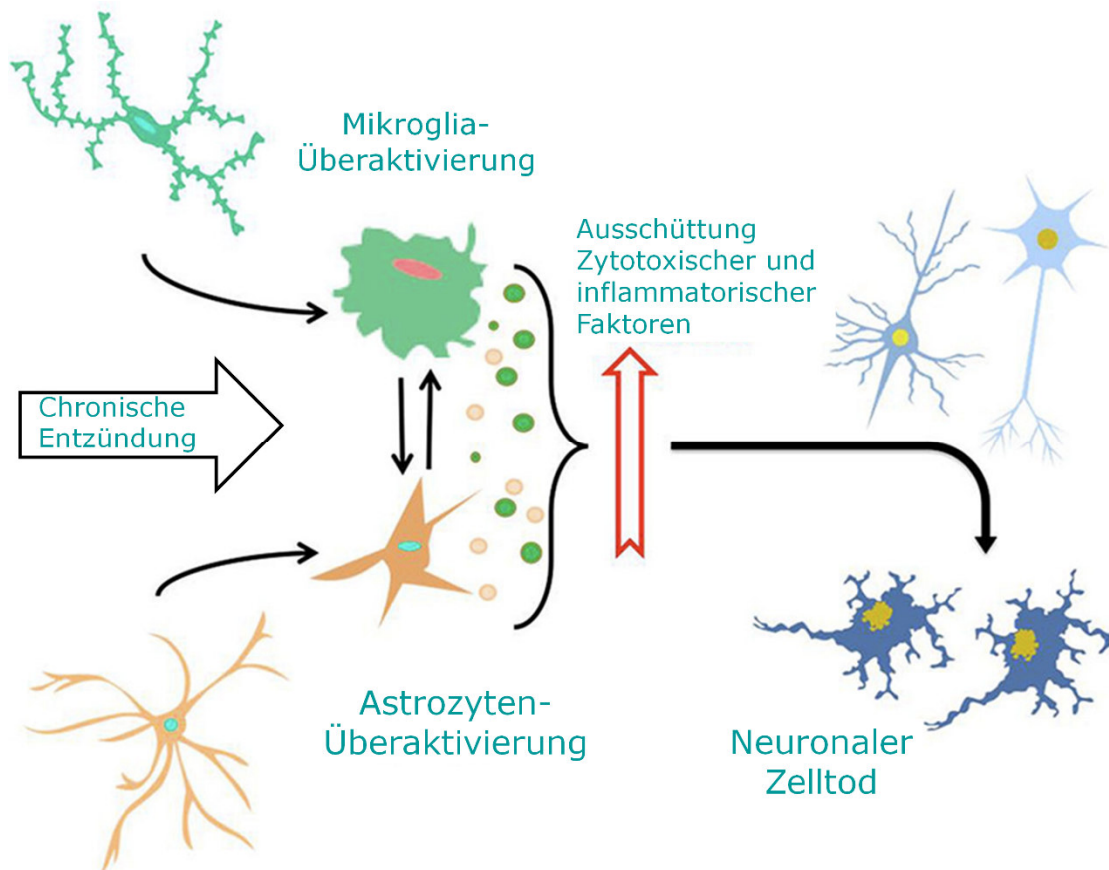


Abb. 9: Einfluss von chronischer Neuroinflammation auf die Alzheimer-Erkrankung: Gesunde Mikroglia und Astrozyten gewährleisten über die Ausschüttung von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren und Wachstumsfaktoren die neuronale Homöostase, den Erhalt der kognitiven Funktionen sowie die Integrität der Blut-Hirn-Schranke. Verursacht durch chronische Entzündungen und dauerhafte Überaktivierung bilden sich seneszente Mikroglia- und Astrozyten-Phänotypen mit abgeschwächter Immunantwort und einer erhöhten Produktion pro-inflammatorischer Mediatoren, verbunden mit kognitiven Einschränkungen, Schäden an der Blut-Hirn-Schranke, dem Absterben von Neuronen sowie einer Progression der Alzheimer-Erkrankung (modifiziert nach (37)).

Astrozyten sind ein weiterer neuronaler Zelltyp. Sie versorgen die Nervenzellen mit Nährstoffen, regulieren die Synapsen-Aktivität und sind ebenfalls an chronisch neuroinflammatorischen Prozessen beteiligt. Sie werden im Rahmen der Progression der Alzheimer-Erkrankung durch pathologische Stimuli wie proinflammatorische Zytokine und pathologische A β - und Tau-Agglomerate aktiviert und werden als Ursache der Tau-Hyperphosphorylierung diskutiert.

Antiinflammatorische Wirkstoffe Effektivität und Mechanismen von antiinflammatorischen Arzneistoffen zur Alzheimer-Therapie sind bisher nicht vollständig geklärt. In Tierversuchen mit Mäusen mit einem mutierten humanen APP-Gen konnten kortikale A β -Agglomerate und -Plaques durch Langzeit-Ibuprofen-Verabreichung reduziert werden. Diese Ergeb-

nisse konnten aber in einer Folgestudie mit gleichem Studiendesign nicht bestätigt werden (32,36).

Eine klinische Phase-3-Studie, basierend auf der Neuroinflammations-Hypothese, wurde 2021 begonnen. Oral applizierbares Bezisterim (andere Bezeichnungen: NE3107 oder HE3286) ist ein synthetisches Analogon von Androstentriol (**Abb. 10**) mit neuronal-antiinflammatorischen und insulinsensibilisierenden Eigenschaften. Es kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und inhibiert selektiv die proinflammatorischen ERK-, TNF- α - und NF κ B-Signalwege, ohne deren homöostatischen Eigenschaften zu beeinflussen (**Weblinks 22,23**). In der Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie mit 400 Alzheimer-Patienten mit einem milden oder moderaten Krankheitsverlauf erhielten 200 dieser Patienten über einen Zeitraum von

30 Wochen zweimal täglich eine orale Dosis von 30 mg Bezisterim, die anderen 200 Patienten Placebo. Primäre Studienziele sind die Veränderungen der kognitiven Funktionen und die Bewältigung von Alltagstätigkeiten. Ergebnisse dieser Studie wurden noch nicht veröffentlicht (**Weblink 24**, (38)).

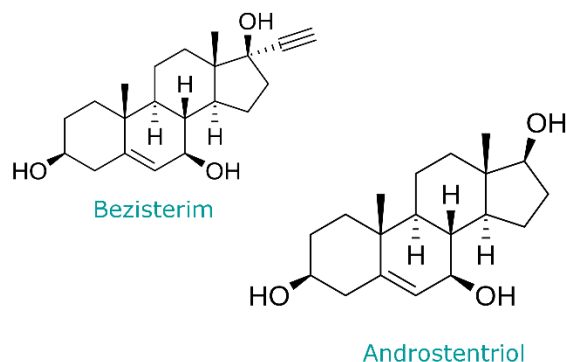


Abb. 10: Chemische Strukturen von Bezisterim (**Weblink 22**) und Androstentriol (**Weblink 24**)

Fortgeschrittene Studien zu anderen Themenschwerpunkten

Zum 1.1.2025 waren in der US „clinical trials.gov“-Datenbank 182 klinische Alzheimer Studien registriert. 102 dieser Studien (55 %) wurden den vier Themenschwerpunkten Neurotransmitter-Rezeptoren, chronische Inflammation, Amyloid- β -Antikörper und Tau-Agglomeraten zugeordnet, die in den bisherigen Kapiteln dieser Übersicht beschrieben wurden (**Abb. 1**, (2)). Angesichts der bisher nicht bekannten Ursache und der Komplexität der Alzheimer-Erkrankung sowie der bisher unbefriedigenden therapeutischen Erfolge wird zunehmend auf weiteren Themengebieten geforscht. Daher verteilen sich die restlichen 83 klinischen Studien in der Datenbank (45 %) auf eine Vielzahl weiterer Alzheimer-Thesen. Im folgenden Kapitel werden die bisher nicht berücksichtigten Themengebiete an zwei erfolgversprechenden Beispielen exemplarisch behandelt.

Blarcamesin Die Amyloid- β -Hypothese postuliert, dass an Amyloid- β -Antikörper gebundene Amyloid- β -Monomere und -Oligomere in Mikrogliazellen aufgenommen, durch Proteolyse eliminiert und so die Alzheimer-Progression gehemmt wird.

Ziel von Blarcamesin ist ebenfalls die Eliminierung von Amyloid- β - und Tau-Strukturen.

Der Sigma-1-Ligand Blarcamesin bindet an den Sigma-1-Rezeptor und aktiviert auf dem Sigma-1-Signalweg die Freisetzung des „Brain-Derived Neurotrophic Factors (BDNF)“, der an den Tropomyosinrezeptorkinase-Faktor-B (TRKB) bindet und vier Signalkaskaden aktiviert. Diese bewirken nachgeschaltet im Zellkern die Aktivierung des Langzeitpotenzierungsfaktors LTP („long-term potentiation, LTP“), der die synaptische Plastizität und das Überleben der Nervenzellen verbessert. Auf dem Sigma-2-Signalweg inhibieren Sigma-2-Inhibitoren den Nervenwachstumsfaktor („nerve growth factor“, NGF) und nachfolgend den Tropomyosinrezeptorkinase-Faktor-A (TRKA)-Signalweg. Sie verstärken damit die Autophagie, einen zellulären Prozess zum Abbau und der Wiederverwertung von zellulärem Abfall, pathogenen Proteinen wie Amyloid- β -Agglomeraten sowie nicht mehr benötigten Zellbestandteilen (**Abb. 11**, **Weblink 25**).

Sigma-1-Rezeptoren sind an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt und im Mitochondrien-assoziierten endoplasmatischen Retikulum (MAM) lokalisiert. Das MAM ist eine intraneuronale Subdomäne mit Proteinbindungen zum endoplasmatischen Retikulum und zur äußeren Mitochondrien-Membran. Die Sigma-1-Rezeptor-Hypothese postuliert einen Einfluss dieser Rezeptoren auf die Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung (39,40). Über ihre Chaperon-Funktion regulieren Sigma-1-Rezeptoren auch die orchestrierte ER-Chaperon-Maschinerie am MAM, die ER-mitochondriale interorganelle Ca^{2+} -Signalübertragung und das Zellüberleben, indem sie die ER- Ca^{2+} -Konzentration erkennen (41). Zu den vielfältigen Eigenschaften von Sigma-1-Rezeptoren gehört auch die antitussive Wirkung des Sigma-1-Agonisten **Dextromethorphan**. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit zu Codein wurde Dextromethorphan in der Vergangenheit als nicht-analgetisches synthetisches Opioid und der Sigma-1-Rezeptor als Opioid-Rezeptor eingestuft. Inzwischen wird die antitussive Eigenschaft auf die Aktivierung von Sigma-1- und NMDA-Rezeptoren zurückgeführt (**Weblink 26**).

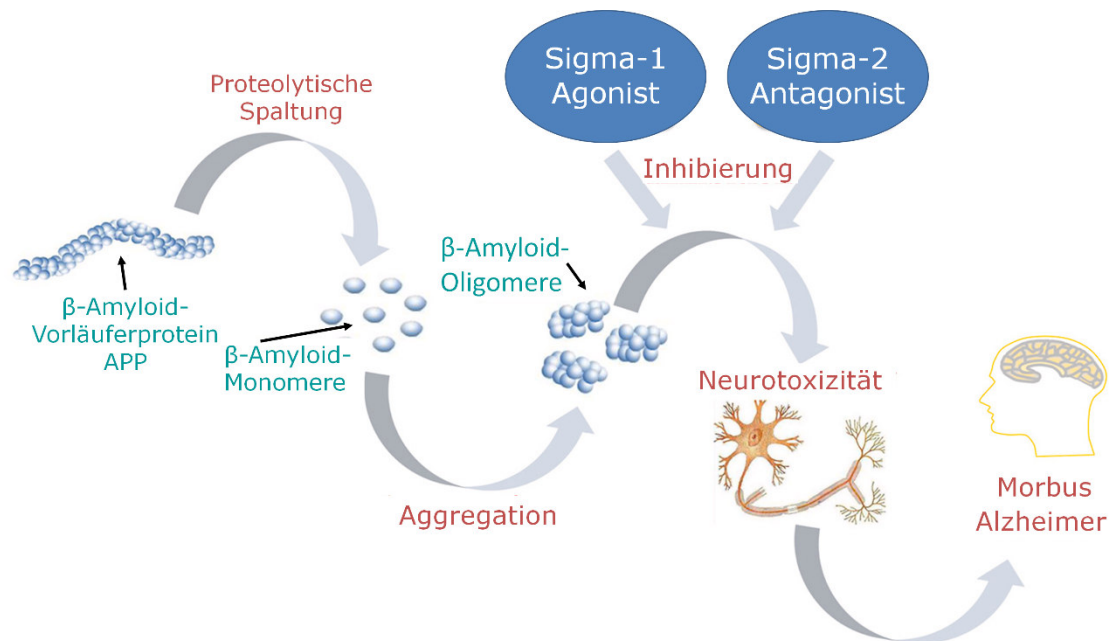


Abb. 11: Blarcamesin bindet an den Sigma-1-Rezeptor und aktiviert auf dem Sigma-1-Signalweg die Freisetzung des „Brain-Derived Neurotrophic Factors“ (BDNF), der an den Tropomyosinrezeptorkinase-Faktor-B (TRKB) bindet und vier Signalkaskaden aktiviert. Dies bewirkt nachgeschaltet im Zellkern die Aktivierung des Langzeitpotenzierungsfaktors LTP („long-term potentiation, LTP“), der die synaptische Plastizität und das Überleben der Nervenzellen verbessert. Es wird postuliert, dass Sigma-1-Agonisten wie Blarcamesin auch die Autophagie, den zellulären Prozess zum Abbau und zur Wiederverwertung von zellulärem Abfall sowie von pathogenen Proteinen wie den Amyloid- β -Agglomeraten, verstärkt. Dies reduziert die Neurotoxizität und das Alzheimer-Risiko. Auf dem Sigma-2-Signalweg inhibieren Sigma-2-Inhibitoren den Nervenwachstumsfaktor NGF („nerve growth factor NGF“) und nachfolgend den Tropomyosinrezeptorkinase-Faktor-A (TRKA)-Signalweg. Sie verstärken damit die Autophagie, einen zellulären Prozess zum Abbau und der Wiederverwertung von zellulärem Abfall, pathogenen Proteinen wie Amyloid- β -Agglomeraten und nicht mehr benötigten Zellbestandteilen (modifiziert nach (42)).

Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-2B/3-Studie ANA-VEX2-73-AD-004 mit 508 leicht an Alzheimer erkrankten Patienten, denen anschließend die „open-label-Extension-Studie Attention AD“ angeboten wurde, hat die Firma Anavex im Dezember 2024 ein Zulassungsantrag bei der European Medicines Agency eingereicht.

Von den 508 Patienten erhielten 338 über einen Zeitraum von 48 Wochen täglich eine mittlere orale Dosis von 30 mg Blarcamesin und 170 eine hohe tägliche orale Dosis von 50 mg oder Placebo. Primärer Studienendpunkt war die funktionale und kognitive Bewertung der Alzheimer-Patienten nach 48 Wochen; sekundäre Endpunkte die Entwicklung von Biomarkern wie die Veränderung des Hirnvolumens. Die Behandlung mit Blarcamesin zeigte ein gutes Sicherheitsprofil (keine

unerwünschten Ereignisse) sowie eine Verlangsamung der Alzheimer-Progression von 36,3 % nach 48 Wochen in der 30 mg Blarcamesin-Kohorte und um 38,5 % in der 50 mg-Kohorte im Vergleich zu Placebo. Auch die sekundären Endpunkte waren verbessert ([Weblink 25](#), (43)).

Semaglutid Semaglutid, ein in Europa seit 2018 zur Therapie von Diabetes mellitus und seit 2022 von Adipositas zugelassener GLP-1-Rezeptor-Agonist, bewirkt wie das körpereigene GLP-1-Protein eine Senkung des Blutzuckerspiegels durch eine Stimulation der Insulinproduktion in der Bauchspeicheldrüse sowie eine verringerte Nahrungsmittelaufnahme durch Steuerung und Kontraktion des Pylorus. Neben den genannten Indikationen werden für den Arzneistoff Semaglutid auch neuroprotektive Effekte durch Verbesserungen neuroinflammatorischer und

neurovaskulärer Veränderungen postuliert. In zwei doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien mit jeweils 1840 leicht an Alzheimer erkrankten Patienten mit nachgewiesenen Amyloid-Ablagerungen wurden diese nach einer einführenden Screening-Phase für 156 Wochen (davon 104 Wochen Basisbehandlung und weitere 52 Wochen Erweitierungsbehandlung) mit 14 mg Semaglutid/Woche im Vergleich zu Placebo therapiert. Primäres Studienziel war die Bewertung der kognitiven Verschlechterung über den Versuchszeitraum („Sum of Boxes score“) und die Analyse verschiedener Biomarker (neuroinflammatorische und Plasma-Biomarker). Die Semaglutid-Studie wurde 2021 gestartet, die Basisstudie wird im Jahr 2025 und die Erweitierungsstudie im Oktober 2026 abgeschlossen. Ergebnisse liegen noch nicht vor (44).

Ausblick

Die geringe Effektivität aller bisherigen Alzheimer-Therapeutika einschließlich der neu zugelassenen Amyloid- β -Inhibitoren hat der Forschung nach weiteren Hypothesen und daraus abgeleiteten Medikamenten zu Ursachen und zur Progression der Alzheimer-Erkrankung neuen Auftrieb gegeben und die Studienpipeline auf neue Themenfelder erweitert. Hoffnung auf weitere Erfolge zur Eindämmung der Morbus Alzheimer-Progression bestehen durch neue Therapieansätze und krankheitsspezifische Kombinationstherapien, die mehrere pathologische Merkmale der Erkrankung gleichzeitig behandeln und die auf das spezifische Krankheitsbild einzelner Patienten individuell abgestimmt sind ([Weblink 25](#)).

Fazit

Morbus Alzheimer ist die häufigste progressiv verlaufende Demenz-Erkrankung unbekannter Ursache, deren Prävalenz

mit zunehmendem Alter stark ansteigt und die mit Verhaltensauffälligkeiten, zunehmendem Gedächtnisverlust sowie abnehmender Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsfähigkeiten assoziiert ist. Die aktuell gültige Leitlinie empfiehlt zur medikamentösen Therapie drei vor über 20 Jahren zugelassene, wenig effektive und nur symptomatisch wirkende cholinerge Arzneistoffe sowie Memantin, einen Inhibitor der Glutamat-Hyperaktivierung.

In den vergangenen beiden Jahrzehnten wurden auf der Basis spezifischer pathophysiologischer Merkmale der Alzheimer-Patienten eine Vielzahl von Hypothesen zu Ursachen und Progression von Morbus Alzheimer postuliert und die daraus abgeleiteten Therapieoptionen in klinischen Studien geprüft. Die meisten dieser Studien wurden mit Medikamenten zur Auflösung von Amyloid- β - und Tau-Ablagerungen sowie zur Bekämpfung der chronischen Neuroinflammation und zu gestörten Neurotransmitter-Signalwegen durchgeführt. In ersten zunächst vielversprechenden Studien wurden in den 2000er und 2010er Jahren Antikörper gegen die genannten Amyloid- β -Agglomerate entwickelt und in klinischen Studien ein Rückgang der Amyloid- β -Ablagerungen nachgewiesen, eine der postulierten Ursachen für die Alzheimer-Entstehung und -Progression.

Die Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Effekte dieser Arzneistoffe waren aber enttäuschend. Die Progression der Erkrankung konnte weder aufgehalten noch verlangsamt werden. Erst seit 2023 wurden in den USA und in Europa mit Lecanemab und Donanemab verbesserte Amyloid- β -Antikörper zur Behandlung der frühen Alzheimer-Erkrankung zugelassen, die an A β -Strukturen binden. Die A β -Antikörper-Komplexe werden in Mikrogliazellen aufgenommen und durch Proteolyse eliminiert. Erstmals stehen jetzt Alzheimer-Medikamente zur Verfügung, die zwar Morbus Alzheimer nicht heilen können, die aber die Progression der Alzheimer-Erkrankung verlangsamen können.

Dr. Friedrich Lange

Herr Dr. Friedrich Lange, geboren am 11.04.1949 in Essen, Chemiestudium ab 1972 in Münster, Diplomprüfung 1978 in Münster, Promotion 1981 an der GHS/ Universität Essen, von 1981 bis 2011 verschiedene Tätigkeiten bei Fa. Henkel im In- und Ausland, 2011-2017 Studium der Pharmazie an der HHU Düsseldorf, seit 2017 Apotheker.

**Erklärung zu Interessenkonflikten**

Der Autor hat keinen Interessenkonflikt.

Weblinks

- 1) Wikipedia Eintrag zu Alois Alzheimer. Der erste Bericht zum Vortrag von Alois Alzheimer erfolgte auf der Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte am 3.11.1906: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde, Allg. Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin (1907), S.146-148, Zugriff 1.5.2025
https://de.wikipedia.org/wiki/Alois_Alzheimer
- 2) Wikipedia. Die freie Enzyklopädie: Alzheimer-Krankheit, aktualisiert 12.5.2025, Zugriff 15.5.2025
<https://de.wikipedia.org/wiki/Alzheimer-Krankheit>
- 3) Webseite der WHO: Global status report on the public health response to dementia (2021), Zugriff 30.4.2015
[Global status report on the public health response to dementia](https://www.who.int/publications-detail/global-status-report-on-the-public-health-response-to-dementia)
- 4) Webseite AMWF online: S3-Leitlinie Demenzen (Langfassung) - Living Guideline, Version:5.2, Stand:28.02.2025, Gültig bis:28.02.2026, Zugriff 1.9.2025
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>
- 5) Wikipedia: Die freie Enzyklopädie: Adenosine-receptor, Update 1.11.2025, Zugriff 3.11.2025
https://en.wikipedia.org/wiki/Adenosine_receptor
- 6) Wikipedia. Die freie Enzyklopädie: Acetylcholin, Update vom 13.10.2023, Zugriff 10.08.2025
<https://de.wikipedia.org/wiki/Acetylcholin>
- 7) Lange-Asschenfeldt C, Kojda G. Fortbildungstelegramm Pharmazie 11(6):227-245 (2017): Neues zur Pharmakotherapie bei Morbus Alzheimer, Zugriff 11.10.2025
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html#2017>
- 8) Weber F und Wünsch B. Webseite der Pharmazeutischen Zeitung vom 5.03.2018: NMDA-Rezeptoren, Seiltanz zwischen Lernen und Demenz, Zugriff 14.8.2025
<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-102018/seiltanz-zwischen-lernen-und-demenz/>
- 9) Webseite von Alzforum: Memantine, aktualisiert 9.10.2023, Zugriff 3.5.2025
<https://www.alzforum.org/therapeutics/memantine>
- 10) Lange-Asschenfeldt C. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Demenz, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2009;3:1-17
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2009>
- 11) Friker LLM. Immunostimulation of Microglia by ASC Specks and ASC Specks Amyloid β Composites. Inaugural-Dissertation Medizinischen Fakultät Universität Bonn (2021), Zugriff 1.5.2025
<https://bonndoc.ulb.uni-bonn.de/xmlui/bitstream/handle/20.500.11811/9379/6429.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- 12) Wikipedia. Die freie Enzyklopädie: Amyloid plaques, aktualisiert 31.10.2024, Zugriff 1.10.2025
https://en.wikipedia.org/wiki/Amyloid_plaques
- 13) Webseite der Alzheimer-Forschung Initiative e.V.: Antikörper-Wirkstoffe gegen Alzheimer, aktualisiert 25.4.2025, Zugriff 2.5.2025
<https://www.alzheimer-forschung.de/forschung/aktuell/antikoerper-wirkstoffe/>
- 14) Webseite des NIH/National Institute on Aging (NIA): What Happens to the Brain in Alzheimer's Disease? Aktualisiert 19.1.2024, Zugriff 1.10.2025
<https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-causes-and-risk-factors/what-happens-brain-alzheimers-disease>
- 15) Webseite der European Medicines Agency (EMA): Kisunla, 10.04.2025, Zugriff 5.7.2025
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisunla>
- 16) Webseite der Alzheimer Forschung Initiative e.V.: Donanemab (Kisunla)-Alzheimer-Wirkstoff, 28.03.2025, Zugriff 2.6.2025
<https://www.alzheimer-forschung.de/forschung/aktuell/donanemab/>
- 17) Webseite der FDA: FDA Converts Novel Alzheimer's Disease Treatment to Traditional Approval, 6.6.2023, Zugriff 6.6.2025
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval>
- 18) Webseite der European Medicines Agency (EMA): Leqembi (lecanemab), 15.4.2025, Zugriff 7.6.2025
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>
- 19) Webseite des Deutschen Ärzteblattes vom 15.4.2025: EU-Kommission lässt Wirkstoff Lecanemab gegen Alzheimer zu. Zugriff 8.6.2025
<https://www.aerzteblatt.de/news/eu-kommission-lasst-wirkstoff-lecanemab-gegen-alzheimer-zu-1e9d6703-8e47-4938-add5-735d82ed878d>
- 20) Webseite Neurology Live, presented at the 2024 Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) conference, 29.10.2024-1.11.2024 in Madrid, Spain: Meglio M. Anti-Tau Agent E2814 Shows Impact on Early and Late Tau Biomarkers, Further Supporting Development, Zugriff 1.10.2025
<https://www.neurologylive.com/view/anti-tau-agent-e2814-impact-early-late-tau-biomarkers-further-supporting-development>
- 21) Webseite von Alzforum: Networking for a cure. Therapeutics HMTM, letztes Update 1.08.2025, Zugriff 1.10.2025
<https://www.alzforum.org/therapeutics/hmtm>
- 22) Wikipedia. Die freie Enzyklopädie: Bezisterim, 26.09.2024, Zugriff 10.08.2025
<https://en.wikipedia.org/wiki/Bezisterim>
- 23) Webseite der National Library of Medicine: A Phase 3 Study of NE3107 in Probable Alzheimer's Disease, Update 21.11.2023, Zugriff 10.8.2025
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04669028>
- 24) Wikipedia. Die freie Enzyklopädie: Androstenetriol, 31.07.2025, Zugriff 10.08.2025
<https://en.wikipedia.org/wiki/Androstenetriol>
- 25) Webseite der Alzheimer-Forschung Initiative eV: Blarcamesin - Neuer Alzheimer-Wirkstoff in der Prüfung, 13.03.2025, Zugriff 27.8.2025
<https://www.alzheimer-forschung.de/forschung/aktuell/blarcamesin/>
- 26) Mutschler J, Koopmann A, Grosshans M, Hermann D, Mann K, Kiefer F. Webseite des Deutschen Ärzteblattes: Dextromethorphan. Dtsch Arztebl Int 2010;107(30):537-40, Zugriff 7.11.2025
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/dextromethorphan-ce2ef8a2-11c6-480a-b04e-33d03f29a943>

Literatur

1. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. Int J Nanomedicine. 2019 Jul 19;14:5541-5554.
2. Cummings JL, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Leisgang-Osse AM, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2025. Alzheimers Dement (N Y). 2025 Jun 3;11(2):e70098.

3. Tang BC, Wang YT, Ren J. Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications. *Ibrain*. 2023 Jun 6;9(3):340-348.
4. Akyuz, E., Arulsamy, A., Aslan, F.S. et al. An Expanded Narrative Review of Neurotransmitters on Alzheimer's Disease: The Role of Therapeutic Interventions on Neurotransmission. *Mol Neurobiol* 62, 1631–1674 (2025).
5. Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Aug 23;9(1):211.
6. Merighi S, Travagli A, Nigro M, Pasquini S, Cappello M, Contri C, Varani K, Vincenzi F, Borea PA, Gessi S. Caffeine for Prevention of Alzheimer's Disease: Is the A2A Adenosine Receptor its target? *Biomolecules*. 2023 Jun 8;13(6):967.
7. Rahman A. The role of adenosine in Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2009 Sep;7(3):207-16.
8. Paiva I, Cellai L, Meriaux C, Poncelet L, Nebie O, et al. Caffeine intake exerts dual genome-wide effects on hippocampal metabolism and learning-dependent transcription. *J Clin Invest*. 2022 Jun 15;132(12):e149371.
9. Gardener SL, Rainey-Smith SR, Villemagne VL, Fripp J, Doré V, Bourgeat P, Taddei K, Fowler C, Masters CL, Maruff P, Rowe CC, Ames D, Martins RN; AIBL Investigators. Higher Coffee Consumption Is Associated With Slower Cognitive Decline and Less Cerebral A β -Amyloid Accumulation Over 126 Months: Data From the Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Study. *Front Aging Neurosci*. 2021 Nov 19;13:744872.
10. Huang LK, Kuan YC, Lin HW, Hu CJ. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020-2023 update. *J Biomed Sci*. 2023 Oct 2;30(1):83.
11. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;141(7):1917–33.
12. Žnidaršič, Malan Š, Grgurevic N, Snoj T. Potential revival of cholinesterase inhibitors as drugs in veterinary medicine. *Front. Vet. Sci* 2023;10:1-11.
13. Liu, E., Zhang, Y. & Wang, JZ. Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies. *Transl Neurodegener* 13, 45 (2024).
14. Svob Strac D, Konjevod M, Sagud M et al. Personalizing the Care and Treatment of Alzheimer's Disease: An Overview. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021;14. 631-653. 10.2147/PGPM.S284615.
15. Brown MR, Radford SE, Hevitt EW. Modulation of β -Amyloid Fibril Formation in Alzheimer's Disease by Microglia and Infection. *Front. Mol. Neurosci., Sec. Brain Disease Mechanisms Volume 13* - 2020 Nov 26;13:609073.
16. Yamaguchi, K., Nakajima K, Goto Y. Mechanism of amyloid fibril formation triggered by breakdown of supersaturation. *Biophys Physicobiol*. 2023 Mar 2;20(1):e200013.
17. Hüer, T., Weitzel, M., Giebel, G.D. et al. Alzheimer-Demenz bei Menschen mit einem Down-Syndrom. *Z Gerontol Geriat* 2025 Aug;58(5):397-404.
18. Vogt ACS, Jennings GT, Mohsen MO, Vogel M, Bachmann MF. Alzheimer's Disease: A Brief History of Immunotherapies Targeting Amyloid β . *Int. J. Mol. Sci*. 2023, 24, 3895.
19. Gao C, Jiang J, Tan Y, Chens S. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. *Sig Transduct Target Ther* 2023;8:359.
20. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2014;370:322-333.
21. Sperling RA, Donohue MC, Raman R, Rafii MS, Johnson K, Masters CL, van Dyck CH, Iwatsubo T, Marshall GA, Yaari R, Mancini M, Holdridge KC, Case M, Sims JR, Aisen PS; A4 Study Team. Trial of Solanezumab in Preclinical Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Sep 21;389(12):1096-1107.

22. Bateman RJ, Smith J, Donohue MC, Delmar P, Abbas R, Salloway S, et al. Two Phase 3 Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023;389:1862-1876.
23. Esang M, Gupta M. Aducanumab as a Novel Treatment for Alzheimer's Disease: A Decade of Hope, Controversies, and the Future. *Cureus*. 2021 Aug 31;13(8):e17591.
24. Silvestro S, Valeri A, Mazzon E. Aducanumab and Its Effects on Tau Pathology: Is This the Turning Point of Amyloid Hypothesis? *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 11;23(4):2011.
25. Budd-Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two randomized phase 3 studies of Aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2022;9:197-210.
26. Torres A, Camargo L, López N. Aducanumab: A look two years after its approval. *Biomedica*. 2024 May 31;44(Sp. 1):42-46.
27. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-527.
28. Johannesson M, Söderberg L, Zachrisson O, Fritz N, Kylefjord H, Gkanatsiou E, Button E, Svensson AS, Rachalski A, Nygren P, Osswald G, Lannfelt L, Möller C, et al. Lecanemab demonstrates highly selective binding to A β protofibrils isolated from Alzheimer's disease brains. *Mol Cell Neurosci*. 2024 Sep;130:103949.
29. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):9-21.
30. Jeremic D, Navarro-Lopez JD, Jimenez-Diaz L. Clinical Benefits and Risks of Anti-amyloid Antibodies in Sporadic Alzheimer Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis With a Web Application. *J Med Internet Res* 2025;27:e68454.
31. Cummings JL. Maximizing the benefit and managing the risk of anti-amyloid monoclonal antibody therapy for Alzheimer's disease: Strategies and research directions. *Neurotherapeutics*. 2025 Apr;22(3):e00570.
32. Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. *J Neuroinflammation* 20, 165 (2023).
33. Congdon EE, Ji C, Tetlow AM, Jiang Y, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2023 Dec;19(12):715-736.
34. Liu, PP, Xie Y, Meng XY, et al. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Sig Transduct Target Ther* 4, 29 (2019).
35. Tartaglia MC, Ingelsson M. Molecular Therapeutics in Development to Treat Alzheimer's Disease. *Mol Diagn Ther*. 2025 Jan;29(1):9-24. doi: 10.1007/s40291-024-00738-6. Epub 2024 Sep 24.
36. Kamila P, Kar K, Chowdhury S, Chakraborty P, Dutta R, S S, Singh S A, Prajapati BG. Effect of neuroinflammation on the progression of Alzheimer's disease and its significant ramifications for novel anti-inflammatory treatments, *IBRO Neuroscience Reports*, Volume 18, 2025, Pages 771-782.
37. Morales I, Guzmán-Martínez L, Cerda-Troncoso C, Farías GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front Cell Neurosci*. 2014 Apr 22;8:112.
38. Reading CL, Ahlem CN, Murphy MF. NM101 Phase III study of NE3107 in Alzheimer's disease: rationale, design and therapeutic modulation of neuroinflammation and insulin resistance. *Neurodegener Dis Manag*. 2021 Aug;11(4):289-298.
39. Wang T, Jia H. The Sigma Receptors in Alzheimer's Disease: New Potential Targets for Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 27;24(15):12025.

40. Degechisa ST, Dabi YT, Gizaw ST. The mitochondrial associated endoplasmic reticulum membranes: A platform for the pathogenesis of inflammation-mediated metabolic diseases. *Immun Inflamm Dis*. 2022 Jul;10(7):e647.
41. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival. *Cell*. 2007 Nov 2;131(3):596-610.
42. Wen-Hui Ma, Ai-Fang Chen, Xiao-Yang Xie, Yun-Sheng Huang. Sigma ligands as potent inhibitors of A β and A β Os in neurons and promising therapeutic agents of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2021; 190,108342.
43. Macfarlane S et al. Blarcamesine for the treatment of Early Alzheimer's Disease: Results from the ANAVEX2-73-AD-004 Phase IIB/III trial. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025 Jan;12(1):100016. Epub 2025 Jan 1.
44. Cummings JL, Atri A, Feldman HH, Hansson O, Sano M, Knop FK, Johannsen P, León T, Scheltens P. evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2025 Jan 8;17(1):14.

Impressum:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>