MedWiss.Online

Anti-Tau-Therapie verfehlt klinischen Endpunkt – greift die Alzheimer-Therapie zu spät?

Eine im JAMA veröffentlichte Studie zeigt: Die gezielte Beeinflussung der Tau-Pathologie allein reicht offenbar nicht aus, um den Verlauf einer frühen Alzheimer-Krankheit zu verlangsamen. Auch die vorgestern in London präsentierte Studie zum Einsatz eines Tau-Antisense-Oligonukleotids verfehlte formal den primären Endpunkt. Die Ergebnisse markieren jedoch aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) nicht das Ende der Anti-Tau-Strategie, sondern sprechen für ein Umdenken hin zu früheren Interventionen und Kombinationstherapien.

Die Alzheimer-Krankheit beginnt lange, bevor die ersten Gedächtnisprobleme auftreten. Bereits 15 bis 20 Jahre vor den ersten Symptomen lagert sich β-Amyloid im Gehirn ab und setzt eine Kaskade krankhafter Prozesse in Gang. Im weiteren Verlauf entwickelt sich die Tau-Pathologie: Die Akkumulation hyperphosphorylierten Tau-Proteins und Bildung neurofibrillärer Bündel führen dazu, dass Nervenzellen zugrunde gehen und schließlich kognitive und funktionelle Einschränkungen auftreten. Anders als Amyloid korreliert die Tau-Pathologie eng mit der klinischen Verschlechterung und gilt deshalb seit Jahren als eines der wichtigsten therapeutischen Ziele der Alzheimerforschung.

Eine jetzt im JAMA veröffentlichte Phase-2-Studie [1] zeigt jedoch, dass eine gezielte Beeinflussung der Tau-Pathologie bei Patientinnen und Patienten mit einer frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit nicht zwangsläufig zu einem klinischen Nutzen führt.

Biomarker verbessert – klinische Verschlechterung nicht verlangsamt

In der internationalen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-2-Studie PROSPECT-ALZ [1] wurde untersucht, ob Ceperognastat den Krankheitsverlauf einer frühen symptomatischen Alzheimer-Erkrankung verlangsamen kann. Der oral verfügbare Wirkstoff hemmt das Enzym O-GlcNAcase (OGA). Dadurch soll die O-GlcNAcylierung des Tau-Proteins erhöht und dessen krankhafte Aggregation vermindert werden. Präklinische Untersuchungen hatten gezeigt, dass sich auf diesem Weg die Ausbreitung der Tau-Pathologie möglicherweise bremsen lässt.

An der Studie nahmen 327 Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung oder leichter Alzheimer-Demenz sowie nachgewiesener Tau-Pathologie teil. Sie wurde zwischen September 2021 und August 2024 an 72 Studienzentren in Australien, Kanada, Japan, Polen und den USA durchgeführt; anschließend schloss sich eine Nachbeobachtungsphase bis Mai 2025 an. Primärer Endpunkt war die Veränderung auf der „Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale" (iADRS) nach 100 Wochen. Das Ergebnis fiel ernüchternd aus: Weder die niedrige noch die hohe Dosierung von Ceperognastat verlangsamte die klinische Progression gegenüber Placebo. Im Gegenteil verschlechterten sich Patientinnen und Patienten unter der höheren Dosierung in mehreren klinischen Endpunkten sogar stärker. Gleichzeitig zeigte der Wirkstoff biologische Aktivität: Die Zunahme der Biomarker p-tau217 und GFAP wurde reduziert, zudem fiel die Hirnvolumenabnahme im MRT geringer aus.

„Diese Studie zeigt eindrucksvoll, dass günstige Biomarker-Veränderungen allein nicht ausreichen, um einen therapeutischen Nutzen zu belegen. Entscheidend ist, ob Patientinnen und Patienten im

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

Alltag länger selbstständig bleiben oder ihre kognitiven Fähigkeiten langsamer verlieren – und genau das konnte Ceperognastat nicht zeigen“, erklärt Prof. Dr. Peter Berlit, Pressesprecher der DGN.

Kommt der therapeutische Eingriff zu spät?

Die Ergebnisse werfen eine grundsätzliche Frage für die Alzheimerforschung auf: Ist eine Behandlung im Stadium einer frühen symptomatischen Erkrankung bereits zu spät?

Die derzeit verfügbaren Amyloid-Antikörper greifen am Beginn der Krankheitskaskade an und werden bereits bei leichter kognitiver Störung oder leichter Alzheimer-Demenz eingesetzt, diese beiden Stadien werden als frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit zusammengefasst. Dennoch zeigen auch sie bislang lediglich moderate klinische Effekte. Vor diesem Hintergrund überrascht das negative Ergebnis der Anti-Tau-Therapie nach Einschätzung der DGN nicht vollständig. Tau steht zwar in enger Beziehung zur klinischen Symptomatik, entwickelt sich jedoch nach der Amyloid-Pathologie und damit zu einem Zeitpunkt, an dem neurodegenerative Prozesse bereits eingesetzt haben.

„Die Studie zeigt, dass wir die zeitliche Dynamik der Alzheimer-Krankheit noch besser verstehen müssen. Möglicherweise reicht es nicht aus, die Tau-Pathologie erst dann zu beeinflussen, wenn bereits klinische Symptome bestehen. Künftige Studien werden klären müssen, ob die Intervention noch früher erfolgen muss oder ob andere therapeutische Ansätze erfolgversprechender sind“, lautet die Einschätzung von Prof. Dr. Özgür Onur, Köln, Sprecher der DGN-Kommission Demenzen.

Ganz aktuell: Vorsichtig positive Signale für ein ASO gegen Tau – aber Hoffnung beruht auf der Kombinationstherapie

Auch andere Anti-Tau-Strategien haben bislang keinen eindeutigen klinischen Durchbruch erzielt. Zwar wurden für ein Tau-Antisense-Oligonukleotid (ASO) erst vorgestern, am 14. Juli 2026, auf der „Alzheimer’s Association International Conference“ mit über 10.200 internationalen Teilnehmern neben deutlichen Biomarker-Effekten auch von Signalen in klinischen Endpunkten berichtet, die entsprechende Phase-2-Studie verfehlte jedoch formal ihren primären Endpunkt [2, 3]. Demnach hätten höhere Dosen des Prüfmedikaments größere klinische Effekte erzielen müssen als geringere. Entgegen dieser Erwartung zeigte allerdings die niedrigere Dosis den stärksten Effekt.

Für die Alzheimerforschung markieren die Ergebnisse dennoch nicht das Ende der Anti-Tau-Strategie, aber möglicherweise einen Strategiewechsel. Zunehmend setzt sich die Auffassung durch, dass Amyloid- und Tau-Pathologie komplementäre therapeutische Ziele darstellen. „Während Amyloid möglichst früh aus dem Gehirn entfernt werden soll, könnte eine anschließende Hemmung der Tau-Ausbreitung die Neurodegeneration zusätzlich hemmen. Wir setzen große Hoffnungen auf zukünftige Kombinationstherapien. Schließlich gibt es kaum eine komplexe Erkrankung, die ausschließlich mit einem einzigen Wirkstoff geheilt oder zum Stillstand gebracht werden kann“, so der Kölner Alzheimer-Experte. Entsprechend werden derzeit Kombinationstherapien untersucht, etwa mit dem Anti-Tau-Antikörper Etalanetug und dem Anti-Amyloid-Antikörper Lecanemab (ClinicalTrials.gov: NCT05269394 und NCT06602258).

Das Fazit von Prof. Onur lautet: „Für die Alzheimerforschung markieren die aktuellen Ergebnisse keinen Endpunkt, sondern Zwischenschritte. Die Herausforderung besteht künftig darin, die richtigen therapeutischen Angriffspunkte mit dem optimalen Zeitpunkt der Behandlung zu verbinden. Erst wenn sich biologische Effekte auch in einem spürbaren klinischen Nutzen widerspiegeln, wird sich das Versprechen krankheitsmodifizierender Therapien für die Betroffenen erfüllen.“

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

[1] Fleisher AS, Munsie L, Mancini M et al. Ceperognastat in Early Symptomatic Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2026 Jul 13:e2612768. doi: 10.1001/jama.2026.12768 https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2851734

[2] Pressemeldung der Alzheimer´s Association. Detailed Phase 2 Results From the CELIA Clinical Trial of Tau-Targeting Therapy Diranersen (BIIB080). July 14, 2026. https://www.alz.org/news/2026/phase-2-results-celia-clinical-trial-tau-targeting-therapy-diranersen

[3] Pressemeldung “Biogen Presents Phase 2 CELIA Data at AAIC Demonstrating Meaningful Clinical Outcomes and Robust Tau Reduction with Diranersen in Early Alzheimer’s Disease.” July 14, 2026. https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-presents-phase-2-celia-data-aaic-demonstrating-meaningful

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de