

Alzheimer: Topthema der Pharmaforschung

Alzheimer-Demenz geht mit fortschreitender Zerstörung der geistigen Fähigkeiten und der Persönlichkeit einher. Zu ihrer Behandlung sind derzeit vier Medikamente zugelassen. Sie können den Verfall bis zu zwei Jahre hinauszögern, stoppen können sie ihn nicht. Doch mehr als dreißig Medikamente werden derzeit mit Patienten in klinischen Studien erprobt. Sie sollen wesentlich wirksamer ins Krankheitsgeschehen eingreifen und so die geistigen Fähigkeiten über längere Zeit bewahren.



Alzheimer-Patienten im fortgeschrittenen Stadium benötigen im Alltag die Hilfe von Angehörigen oder Pflegepersonal
© Pfizer

Als typische Alterskrankheit – die meisten Betroffenen sind 80 Jahre und älter – gehört die Alzheimer-Demenz zu den Krankheiten, die aufgrund des demographischen Wandels in Deutschland immer häufiger auftreten dürften. Derzeit gibt es in Deutschland rund 700.000 Alzheimer-Kranke, bis 2050 dürften es doppelt so viele sein.

Patienten, die an Alzheimer leiden, verlieren im Verlauf von Jahren immer mehr von ihren geistigen Fähigkeiten und ihrer Persönlichkeit. Für die Patienten wie für die Angehörigen ist das eine große Belastung; zwei Drittel der Alzheimerpatienten werden derzeit noch zu Hause betreut. Für die Gesellschaft kommen zu diesem persönlichen Leid auch noch hohe Kosten für die Pflege, denn viele Patienten sind bis zu ihrem Tod noch über einige Jahre rund um die Uhr pflegebedürftig.

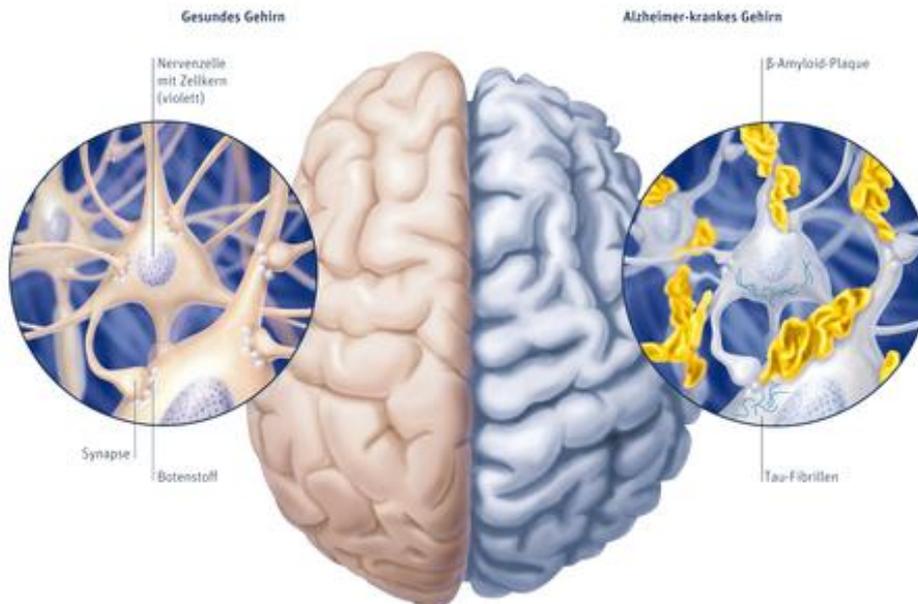
Was bei Alzheimer-Demenz im Gehirn geschieht

Die Alzheimer-Demenz ist eine Krankheit des Gehirns. Bei dieser beginnen die Krankheitsprozesse, die schließlich zur Demenz führen, schon viele Jahre vor dem ersten Auftreten von Symptomen.

Was die allerersten krankhaften Vorgänge im Gehirn sind, ist noch nicht geklärt. Bekannt ist aber, dass im Verlauf der Krankheit im Gehirn zwei Sorten anomaler Eiweiße entstehen:

- **Beta-Amyloid-Plaques (BAP):** Das sind Eiweißablagerungen **zwischen** den Nervenzellen. Sie werden aus kleinen Vorläufer-Eiweiß-Molekülen gebildet, die APP genannt werden. An ihrer Umwandlung, die zu den Ablagerungen führt, wirken bestimmte Enzyme in der Gewebsflüssigkeit um die Nervenzellen herum mit: die Beta- und Gamma-Sekretasen. APP, Beta- und Gamma-Sekretasen dürften auch beim Gesunden eine nützliche Funktion haben, doch konnte diese erst teilweise geklärt werden.
- **Tau-Fibrillen:** Das sind Faserbündel aus Eiweiß **in** den Nervenzellen. Es sind funktionsuntüchtige Varianten der langen Eiweißstränge, die die Fortsätze gesunder Nervenzellen durchziehen und als eine Art Schienen für den Stofftransport innerhalb der Zelle dienen.

Was bei Alzheimer-Demenz im Gehirn geschieht



Im gesunden Gehirn sind die Nervenzellen durch viele Kontaktstellen, die Synapsen, verbunden. Hier werden Signale durch Botenstoffe (Transmitter) übertragen, die von Zelle zu Zelle wandern. Bei Alzheimer-Demenz nimmt die Gehirnmasse ab, die Abstände zwischen den Gehirnwindungen werden größer. In den Nervenzellen bestimmter Hirnregionen

entstehen Tau-Fibrillen, zwischen den Zellen lagern sich β -Amyloid-Plaques ab. Die Synapsen arbeiten schlechter oder gar nicht mehr. Das führt zum fortschreitenden Verfall aller geistigen Funktionen und der Persönlichkeit.

Abbildung: vfa/E. Reimann

Veränderungen im Gehirn eines an Alzheimer Erkrankten
(© vfa / E. Reimann)

Zu allen Leistungen des Gehirns ist es nötig, dass Nervenzellen sich untereinander Signale zusenden. Das geschieht, indem an der Kontaktstelle eine Zelle kurzzeitig eine bestimmte Substanz, einen Botenstoff (auch Neurotransmitter genannt), ausschüttet, die die nahe gelegene zweite Zelle erreicht und dort eine Reaktion auslöst. Im Gehirn kommen verschiedene Botenstoffe zum Einsatz.

Bei der Alzheimer-Demenz wird insbesondere die Signalübertragung durch Botenstoffe im Gehirn gestört. Besonders betroffen sind Hirnregionen, in denen die Zellen die Botenstoffe Glutamat und Acetylcholin verwenden. Meist treten klinisch erkennbare Symptome erst auf, wenn bereits etwa 70 Prozent der Zellen zerstört sind.

Nervenzellen, die sich untereinander mit Glutamat verständigen, erhalten bei Alzheimer zu viele Signale. Das kann zur Schädigung und auch zum Absterben von Zellen führen.

Vermutet wird auch, dass Prozesse in den Mitochondrien, den Kraftwerken der Zellen, an Alzheimer beteiligt sind. Deshalb kommen auch diese als Ziel für Medikamente in Betracht.

Die schon verfügbaren Medikamente

Bislang ist erst wenige Medikamente zur Behandlung von Alzheimer zugelassen. Sie können den geistigen Verfall zwar nicht verhindern, aber hinauszögern. Zu diesen Medikamenten zählen die AChE-Hemmer und ein NMDA-Antagonist.

AChE-Hemmer

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit lässt sich der Verfall der geistigen Fähigkeiten durch Medikamente bremsen, die das Enzym Acetylcholinesterase (AChE) hemmen; sie heißen deshalb auch AChE-Hemmer. Dieses Enzym sorgt für den raschen Abbau des Botenstoffs Acetylcholin. Durch seine Hemmung wird die Signalübertragung durch die noch funktionstüchtigen Nervenzellen verstärkt, was den Ausfall einiger Nervenzellen zu einem gewissen Grade auffängt.

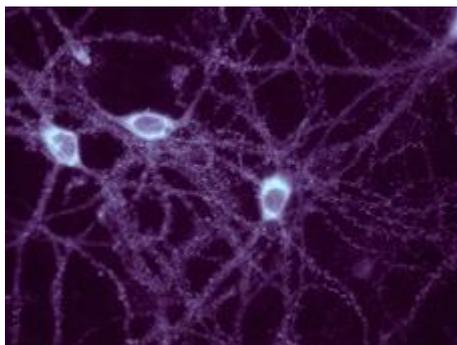
In Studien wurde gezeigt, dass sich mit den drei zugelassenen AChE-Hemmern (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) die geistige Leistungsfähigkeit in den ersten Behandlungsmonaten geringfügig steigern lässt, danach sinkt sie allmählich wieder ab, sodass nach neun bis zwölf Monaten der Ausgangszustand wieder erreicht ist. Insgesamt wird ein Hinauszögern des Fortschreitens der Erkrankung um ein bis zwei Jahre erreicht.

Der NMDA-Antagonist

Seite 4/10

Bei moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz ist der Wirkstoff Memantin wirksam und zugelassen. Er verbessert bzw. erhält geistige, alltagspraktische und allgemeine Fähigkeiten, die Selbstständigkeit bleibt dadurch länger erhalten. Studien zufolge kann die Betreuungszeit um bis zu 1,5 Stunden pro Tag reduziert werden, was vor allem für pflegende Angehörige von großer Bedeutung ist.

Der Wirkstoff wird als NMDA-Rezeptorantagonist (N-Methyl-D-Aspartat-Antagonist) klassifiziert. Bisher gibt es kein anderes Medikament dieser Klasse. Memantin verhindert, dass eine krankhaft erhöhte Konzentration von Glutamat zwischen den Nervenzellen diese schädigen oder zerstören kann, indem es zu lange und zu intensiv auf die NMDA-Rezeptoren der Zellen einwirkt. Signale können so wieder besser weitergeleitet werden.



*Das menschliche Gehirn besteht aus mindestens 100 Milliarden Nervenzellen. Auf den hier gezeigten Zellen sind die NMDA-Rezeptoren blau gefärbt. Sie erkennen den Botenstoff Glutamat.
(© medicalpicture)*

Versorgung unzureichend

Viele Untersuchungen haben gezeigt, dass nur ein Teil der Patienten mit Alzheimer-Demenz medikamentös behandelt wird. So ermittelte die DIAS-Studie der Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e.V. (publiziert 2008), dass in Deutschland 2007 nur 45 Prozent der diagnostizierten Demenz-Patienten, die ambulant gepflegt werden, eine antidementive Medikation erhielten. Die Studie untersuchte nicht systematisch, woran das lag. Sie zitiert aber einen Arzt mit der These, dass die den Ärzten zur Verfügung stehenden engen Budgets eine Rolle spielen dürften.

Eine Rolle spielen könnte auch der Umstand, dass Medikamente und Pflege aus verschiedenen Kassen bezahlt werden. Denn das bedeutet, dass die Pflegekosten, die durch Hinausschieben der Aufnahme in ein Pflegeheim gespart werden können, nicht mit den Mehrausgaben für Arzneimittel verrechnet werden – obwohl dann in der Bilanz wohl Kosten gespart würden.

Neue Alzheimer-Medikamente in Entwicklung

Seite 5/10

Die Entwicklung neuer Medikamente, die Alzheimer wirksamer aufhalten, hat bei den Pharmaunternehmen seit einigen Jahren hohe Priorität. Fast die Hälfte der vfa-Mitgliedsunternehmen arbeitet in mindestens einem ihrer weltweiten Forschungszentren daran. 316 Projekte für neue Alzheimermedikamente werden international in unterschiedlichen Stadien verfolgt.¹ Derzeit laufen 72 Studien mit Patienten, davon 32 auch unter Beteiligung deutscher Kliniken.²

Es wird an verschiedenen Stellen im Krankheitsprozess versucht, wirksam einzugreifen. Eine Übersicht über die neuen Wirkstoffe, die bereits die letzte Erprobungsphase mit Patienten (die Phase III) erreicht haben, bietet die folgende Tabelle:

Wirkstoff des Medikaments in Erprobung	Wirkungsweise	Stand der Entwicklung
Bapineuzumab	fördert Abbau von Plaques	Phase III
Solanezumab	fördert Abbau von Plaques	Phase III
Dimebolin	Antagonist des Histaminrezeptors	Phase III

Stand: 5. September 2010

Medikamente gegen Beta-Amyloid-Plaques

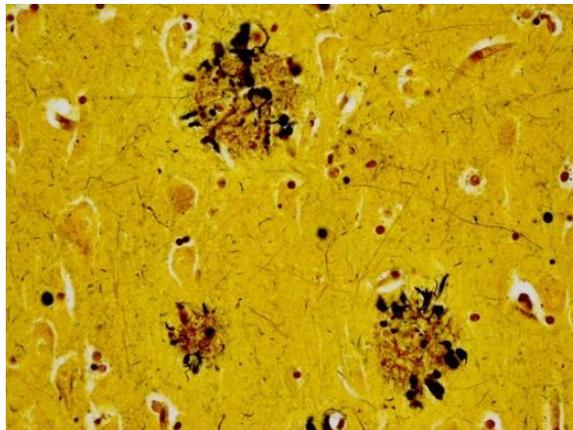
Viele Wissenschaftler gehen davon aus, dass die Beta-Amyloid-Plaques wesentlich zum Absterben von Nervenzellen beitragen. Deshalb setzen die meisten neuen Medikamente, die derzeit in Studien mit Patienten erprobt werden, am Beta-Amyloid-Protein an. Die am weitesten fortgeschrittenen Medikamente dieser Art enthalten die künstlich hergestellten Antikörper (monoklonalen Antikörper), die sich an Beta-Amyloid-Protein heften und dieses so „markieren“. Das Immunsystem baut das markierte Protein dann ab. Der Raum zwischen den Nervenzellen wird dadurch gereinigt. Dieser Ansatz wird auch „passive Immunisierung gegen Alzheimer“ oder (nicht ganz exakt) „Passivimpfung gegen Alzheimer“ genannt. Die beiden fortgeschrittensten Präparate mit Bapineuzumab und Solanezumab haben die Phase III (die letzte Studienphase vor der Zulassung) erreicht, nachdem sie in der Phase II zumindest bei einem Teil der Patienten erkennbar den Verfall hinauszögerten.

¹ Laut PharmaProjects Database; 5. September 2010

² Laut Clinicaltrials.gov; 5. September 2010

Weitere Medikamente sind **Impfstoffe**, die anders als gewöhnliche Impfstoffe nicht vorbeugend, sondern therapeutisch angewendet werden. Sie sorgen dafür, dass im Körper des Patienten selbst Antikörper gebildet werden, die Beta-Amyloid-Protein markieren und so seinen Abbau einleiten. Eine erste Impfstoffstudie vor einigen Jahren zeigte eine gute Wirksamkeit bei der Plaque-Verminderung, musste aber wegen erheblicher Nebenwirkungen bei einigen Patienten abgebrochen werden. Die Impfstoffe der nächsten Generation, die derzeit in Phase-II-Studien erprobt werden, sind so verbessert, dass diese Nebenwirkungen nicht mehr auftreten. Über die Wirksamkeit ist noch nichts bekannt.

Bei Alzheimer zeigen sich unter dem Mikroskop im Gehirngewebe (gelb) Beta-Amyloid-Plaques (braun). Neue Medikamente sollen ihre Entstehung verhindern oder ihre Auflösung veranlassen (© medicalpicture)



Es wird aber nicht nur versucht, medikamentös Plaques zu reduzieren, sondern auch, ihre Bildung von vorn herein zu verhindern. Diesem Zweck dienen diese Medikamente gegen die Beta- oder Gamma-Sekretasen, die aus Vorläufermolekülen Beta-Amyloid-Protein erzeugen. Das fortgeschrittenste Präparat ist in Phase II der klinischen Entwicklung. Ein Gamma-Sekretase-Hemmer hatte schon Phase III erreicht, bewährte sich 2010 allerdings nicht.

Ein weiteres Medikament (ein Glutaminyl-Zyklase-Inhibitor) konnte bei Tieren eine biochemische Veränderung unterdrücken, die dem Beta-Amyloid-Protein während seiner Bildung erst seine volle Nervengiftigkeit verleiht.

Es gibt allerdings auch Zweifel daran, dass die Beta-Amyloid-Plaques tatsächlich eine zentrale Rolle bei der Alzheimer-Demenz spielen. Sie werden durch Obduktionsergebnisse genährt, bei denen solche Plaques auch bei Menschen gefunden wurden, die in geistiger Klarheit gestorben sind. Andererseits haben mehrere Präparate, deren Wirkprinzip bei den Plaques ansetzt, die Phase III erreicht, haben also in Phase II zumindest bei einem Teil der Patienten eine Wirksamkeit gezeigt.

Medikamente gegen Tau-Fibrillen

Seite 7/10

Auch von den Tau-Fibrillen nehmen einige Wissenschaftler an, dass sie wesentlich zum Tod von Nervenzellen beitragen. Es wurden deshalb auch Wirkstoffe entwickelt, die deren Bildung verhindern sollen.

Der fortgeschrittenste Wirkstoff dieser Art ist das seit Jahrzehnten als Mittel gegen bestimmte Vergiftungen eingesetzte Methylenblau. Er wird gegen Alzheimer derzeit in Phase-II-Studien erprobt. Erste Studien legen zwar eine Wirksamkeit nahe, die aber aus Zweifeln am Studienaufbau angezweifelt wurde; daher wird erst eine besser durchgeführte Studie Klarheit bringen.

Dimebolin

Der ursprünglich in Russland als Antiallergikum entwickelte und vermarktete Wirkstoff Dimebolin erwies sich in einer Phase-II-Studie als imstande, bei Patienten mit Alzheimer (leichten oder mittleren Grades) für mindestens ein Jahr Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit zu erzielen. Diese Wirkung wird derzeit in großen Studien der Phase III überprüft. In einer der Studien bewährte sich Dimebolin 2010 allerdings nicht; die Ergebnisse der anderen Studien müssen abgewartet werden.

Der Wirkstoff ist wie Memantin ein NMDA-Antagonist, greift aber auch bei der Signalübertragung durch Acetylcholin ein und wirkt positiv auf die Funktion der Zellkraftwerke, der Mitochondrien, in den Nervenzellen.

Weitere Ansatzpunkte für die Alzheimer-Behandlung

Weitere Ansatzpunkte für eine Alzheimer-Therapie werden derzeit bei Tieren erprobt. Welche davon sich bewähren, werden aber erst spätere Studien mit Patienten zeigen können.

Eine ganze Reihe von Ansätzen hat sich bei klinischen Prüfungen nicht bewährt; dazu zählt auch der, Alzheimer mit Medikamenten zur Senkung des Cholesterinspiegels zu behandeln (Statine). Das hat unter anderem eine Studie in den USA gezeigt, an der katholische Mönche, Nonnen und Priester teilgenommen haben, die einer Untersuchung ihrer Gehirne nach dem Tode zugestimmt haben.

Viele neue Alzheimer-Medikamente sind also in Entwicklung. Wie gut sie wirken, wird man erst in einigen Jahren sicher sagen können.

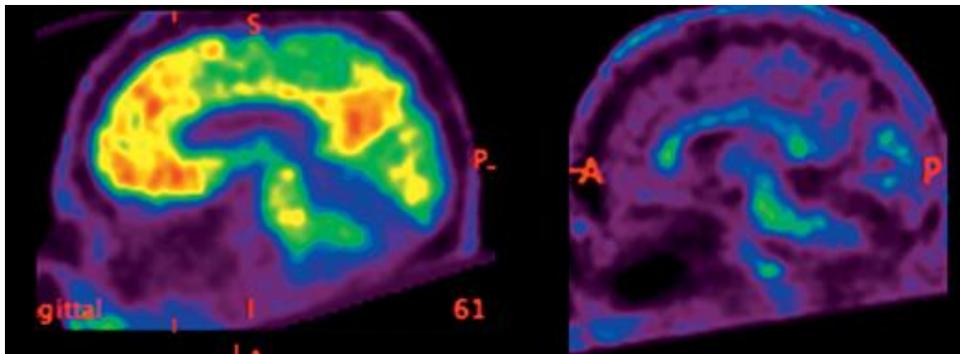
Alzheimer frühzeitig diagnostizieren

Seite 8/10

Mit absoluter Sicherheit lässt sich Alzheimer bislang erst nach dem Tod durch eine Obduktion bestimmen. Mittlerweile wurden aber Tests entwickelt, bei denen Patienten einfache Aufgaben schriftlich erledigen müssen. Wie sie diese bewältigen, gibt dem Arzt starke Anhaltspunkte, ob eine Alzheimer-Demenz vorliegt oder nicht.

Derzeit gibt es jedoch noch kein Verfahren, um die frühen, völlig symptomlosen Alzheimer-Prozesse erkennbar zu machen. Das aber wäre nötig, damit künftige Therapien rechtzeitig angewendet werden können und nicht erst dann, wenn bereits ein wesentlicher Teil der Zellen in den gefährdeten Hirnzentren abgestorben ist.

Pharma- und Diagnostikaunternehmen arbeiten aber an solchen Diagnose-Verfahren. So wird erprobt, Substanzen einzusetzen, die sich spezifisch an Beta-Amyloid-Plaques binden und dann mit modernen Diagnosegeräten (PET-Scanner) im Kopf nachgewiesen werden können. Das wird bereits mit Patienten erprobt, z.T. schon in Phase III.



*Ein Alzheimerkranker und ein Gesunder wurden mit einer diagnostische Substanz behandelt; danach wurde ihr Gehirn in einem PET- (Positronenemissionstomographie)- Scanner von der linken Seite aufgenommen. Im Gehirn des Erkrankten (links) zeigt die Aufnahme durch gelbe Färbung, dass sich Beta-Amyloid-Plaques im Gehirn gebildet haben; im gesunden Gehirn (rechts) gibt es sie nicht
(© Bayer HealthCare)*

Arzneimittel- und Diagnostika-Forschung zu Alzheimer in Deutschland

Seite 9/10

Von den zugelassenen Wirkstoffen gegen Alzheimer wurde einer in Deutschland erfunden: Memantin. Die Wirkstoffe, die derzeit mit Patienten erprobt werden, stammen hingegen alle aus Forschungslabors in anderen Ländern.



*In mehreren deutschen Pharmalabors wird an neuen Alzheimermedikamenten geforscht.
(© Merz Pharma)*

In einigen Jahren könnten aber wieder Wirkstoffe aus deutschen Labors hinzukommen, weil mittlerweile eine Reihe von Unternehmen hierzulande an neuen Alzheimer-Medikamenten forscht. Dazu gehören Abbott (Ludwigshafen), Boehringer Ingelheim (Biberach), Merz (Frankfurt a.M.), Roche (Penzberg) und Probiodrug (Halle). Zudem wird eins der neuen Alzheimer-Diagnostika von Bayer HealthCare (Wuppertal) entwickelt.

Auch die akademische Forschung zu Alzheimer gewinnt in Deutschland immer weiter an Bedeutung. So wurde im Juni 2009 das „Helmholtz-Zentrum Bonn – Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen“ eingeweiht. Es soll die Forschung in Deutschland zu Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson bündeln und der Erforschung von Krankheitsursachen einen neuen Schub geben. Dadurch sollen neue Möglichkeiten für Prävention und Früherkennung, die Entwicklung wirksamerer Therapien und die besten Formen der Pflege und Versorgung eröffnet werden, um den Patienten künftig ein besseres Leben zu ermöglichen.

Im August 2009 hat zudem an der Universität des Saarlands, Campus Homburg, das Deutsche Institut für Demenzprävention (DIDP) seine Arbeit aufgenommen. Es sucht nach neuen Strategien, wie Demenzen vorgebeugt werden kann.

Seite 10/10

Die Chancen stehen also gut, dass in absehbarer Zukunft aus Labors und Kliniken in Deutschland weitere wichtige Beiträge zur Vermeidung und Behandlung der Alzheimer-Krankheit kommen werden.

Diesen Text finden Sie auch unter:

<http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/alzheimer.html>

13. September 2010