

Effekte zum Vergessen

Medizin Die Aufregung um ein Alzheimermittel zeigt, wie sehr sich Pharmaforscher und Kranke nach einem Durchbruch sehnen. Doch schützt die Substanz nur das Gehirn von Gesunden?

Das neueste Wunder im Kampf gegen Alzheimer war eine schwere Geburt. In den ersten Versuchen am Menschen zeigte das Mittel Solanezumab, welches das vermüllte Gehirn alter Menschen gleichsam entrümpeln soll, keine klinische Wirkung.

Doch der Hersteller, das amerikanische Pharmaunternehmen Eli Lilly, blieb hartnäckig. Die Forscher testeten Solanezumab noch einmal, und zwar in gleich zwei Phase-III-Studien, dem letzten klinischen Schritt vor einer Zulassung von Medikamenten. Mehr als tausend Menschen mit leichter oder moderat ausgeprägter Demenz ließen sich das Mittel 18 Monate lang alle vier Wochen in den Blutkreislauf spülen – getrieben von der Hoffnung, den geistigen Verfall bremsen zu können.

Die Wirkung war gleich null. Solanezumab, mussten die Pharmaforscher im vergangenen Jahr im „New England Journal of Medicine“ einräumen, habe „die Kognition oder die funktionellen Fähigkeiten nicht verbessern“ können.

Normalerweise bedeutet ein so vernichtendes Urteil das Aus. Stattdessen zogen sich die Pharmaleute in dem riesigen Lilly-Firmengelände im amerikanischen Indianapolis monatelang in einen Raum zurück, den sie „die Höhle“ nannten. Darin warfen sie die Daten aus den beiden fehlgeschlagenen Studien zusammen und destillierten die restlichen Zahlen so lange, bis sie glaubten, doch noch einen Effekt gefunden zu haben: In Untergruppen von Menschen mit nur leichteren kognitiven Störungen gebe es eine gewisse Wirkung.

Der Firmenchef bewilligte weitere Millionen Dollar für eine zusätzliche Studie. Diese war nun so maßgeschneidert, dass sie endlich das gewünschte Ergebnis beweisen sollte.

In Erwartung einer guten Nachricht war der Aktienkurs von Eli Lilly um 26 Prozent gestiegen, Journalisten witterten schon eine Zeitenwende – doch als die Ergebnisse am vorigen Mittwoch auf einem internationalen Alzheimerkongress in Washington schließlich verkündet wurden, machte sich schnell Ernüchterung breit. Selbst bei Menschen mit nur leichtem Alzheimer kann Solanezumab die Erkrankung nicht aufhalten.

Unter den tausend Experten im Saal war auch Johannes Pantel, Professor für Altersmedizin an der Universität Frankfurt. Sein Urteil: „Ein Durchbruch sieht anders aus. Die Ergebnisse reichen nicht für eine Zulassung als Medikament und sind keines-

wegs sensationell. Wenn ich ein Patient mit Alzheimerdemenz wäre, würde ich angesichts dieser Ergebnisse nicht gerade in Jubel ausbrechen.“

Karl Broich, der Präsident des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn, formuliert es so: „Wenn sich diese vorläufigen Daten eines verzögerten Krankheitsverlaufes auch am Ende der Studie bestätigten und sowohl Kognition wie auch Alltagsaktivitäten länger erhalten blieben, würde ich von einem



Alzheimerforscher Beyreuther

„Licht am Horizont, das wirklich leuchtet“

Durchbruch sprechen. Jetzt ist das noch viel zu früh.“

Bei Solanezumab geht es um einen Milliardenmarkt. Die Aufregung um das Mittel zeigt, wie sehnlich Pharmaforscher, Ärzte und die alternde Bevölkerung in den Industriestaaten auf einen Hoffnungsschimmer im Kampf gegen Alzheimer warten. Das nach dem Psychiater Alois Alzheimer (1864 bis 1915) benannte Leiden führt bei älteren Menschen zu einem Verlust ganzer Verbände von Nervenzellen im Gehirn. Die Betroffenen werden vergesslich, kommen bald nicht mehr ohne fremde Hilfe zurecht, werden regelrecht um den Verstand gebracht.

Allein in Deutschland sind gegenwärtig eine Million Menschen daran erkrankt, fast

alle sind älter als 65 Jahre. Und Millionen ältere Bürger fürchten sich vor dem heimtückischen Leiden, gegen das bislang jedes Heilmittel fehlt. Es gibt zwar ältere Medikamente, jedoch bremsen diese den Verlauf der Krankheit so gut wie nicht. Und seit vielen Jahren ist kein neues Mittel hinzugekommen. Klinische Versuche mit mehr als 120 mutmaßlichen Alzheimermedikamenten sind kläglich gescheitert.

Für die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie hat der Frankfurter Johannes Pantel, 52, gerade den aktuellen Stand zusammengefasst. „Die Pharmabranche investiert Milliarden in die Forschung, doch bislang ohne greifbares Ergebnis. Man hat mit Studien, die neue Substanzen erproben, bisher nur Enttäuschungen erlebt. Das muss man leider sagen.“

Selbst die Ursache für Alzheimer ist unter den Experten bis heute umstritten. Die einen halten das Leiden für eine Entzündung, andere sehen in einem bestimmten Proteinstückchen, Beta-Amyloid, den Auslöser der Krankheit. Es findet sich in geringen Mengen auch im Gehirn gesunder Menschen. Doch mit dem Alter kann der Stoff verklumpen und Plaques bilden. Diese führen demnach zu einem Massensterben der Nervenzellen und lassen das Gehirn schrumpfen.

Zu den Begründern dieser Amyloid-Hypothese gehört der Heidelberger Molekularbiologe Konrad Beyreuther, 74. Vor drei Jahrzehnten untersuchte er Gehirnproben von Menschen, die an Alzheimer gestorben waren. Er löste das Material in Ameisensäure auf und fand darin kleine, stabile Teile – jenes Proteinstückchen, das später Beta-Amyloid getauft wurde.

Seine Entdeckung beflügelte die Pharmaforscher. Sie suchten nach Medikamenten, die den Beta-Amyloid-Müll im Gehirn bekämpfen sollen. Die einen Mittel sollten verhindern, dass die Proteinstückchen überhaupt verklumpen; andere richteten sich gegen ein bestimmtes Enzym.

Solanezumab wiederum ist ein im Labor hergestellter Antikörper, der Beta-Amyloid zielgerichtet erkennt. Er wird in den Blutkreislauf infundiert, wandert von dort aus in das Gehirn, heftet sich an Beta-Amyloid-Moleküle und soll dafür sorgen, dass sie aus dem Gehirn transportiert werden. Auf diese Weise, so die Idee, würde der Müll allmählich aus dem Gehirn entfernt – wodurch der geistige Verfall gestoppt oder gar umgekehrt werden könnte.

Neben Solanezumab wurden etliche weitere Antikörper in klinischen Studien getestet. Doch wie auch all die anderen Anti-Amyloid-Mittel haben die Antikörper in klinischen Studien bisher stets versagt. Diese Fehlschläge werten manche Mediziner inzwischen sogar als Beweis dafür, dass die ganze Amyloid-Hypothese Unfug sein müsse.

Tatsächlich finden sich im Gehirn vieler älterer Menschen die verdächtigen Proteinstückchen, ohne dass es zur Demenz kommt. Die Eiweißklumpen könnten somit ein normales Zeichen des Alterns sein. Das alles wirft sogar die Frage auf: Hat das Unternehmen Eli Lilly mit seinem Antikörper aufs falsche Pferd gesetzt?

Dafür könnten auch die jüngsten Ergebnisse zu einem anderen Antikörper namens Aducanumab sprechen, der sich gegen Beta-Amyloid-Klumpen richtet. Nach einem vorläufigen Hinweis auf einen Effekt folgte am Mittwoch auf dem Alzheimerkongress ein Dämpfer. In einer verträglichen, für den klinischen Einsatz vorgesehenen Dosis verringerte das Mittel der amerikanischen Firma Biogen zwar das Beta-Amyloid; trotzdem konnte es das Fortschreiten der Alzheimerkrankheit nicht aufhalten.

Der Heidelberger Konrad Beyreuther dagegen bleibt optimis-

tisch. Die jüngsten Ergebnisse bezeichnet er als „ein Licht am Horizont, das wirklich leuchtet“.

Er mag schon deshalb an einen Effekt glauben, weil er die Firma Eli Lilly gegen Honorar beraten hat und Aktien von Lilly und Biogen besitzt. Vor allem aber geht es um sein Lebenswerk: die Amyloid-Hypothese. „Damit werden wir bestätigt“, findet Beyreuther. „Ein irres Ding.“

Die anfänglichen Fehlschläge des Lilly-Mittels erklärt er damit, dass viele der Alzheimerpatienten es zu spät bekommen hätten – deren Nervenzellen seien bereits zu großen Teilen abgestorben gewesen. Beyreuther: „Leere Gehirne kann man nicht mehr therapieren.“

So sehen es offenbar auch die Pharmakologen von Lilly. Für eine weitere Studie suchen sie nun gesunde Männer und Frauen. Sie müssen im Alter von 65 bis 85 Jah-

ren sein und eine normale Gedächtnisleistung erbringen. Drei Jahre lang sollen sie jeden Monat eine Solanezumab-Infusion erhalten. Manche Probanden könnten auf diese Weise womöglich vor einem Alzheimerausbruch geschützt werden – doch man würde viele andere Menschen behandeln, bei denen die Krankheit nie ausgebrochen wäre.

Die Fachzeitschrift „The Lancet Neurology“ geht in der aktuellen Ausgabe der Frage nach, ob Menschen, die sich pudelwohl fühlen, zu einer vorbeugenden Alzheimerbehandlung bereit wären. Die Forscher müssten sich auf Kritik gefasst machen, dass sie „Menschen übermedikalisieren, die gar keine Symptome haben“.

Die Herausgeber dämpfen denn auch allzu große Erwartungen an die Mittel. „Wir sollten nicht so aufgeregt sein anzunehmen“, mahnen sie, „dass Erfolg in der nahen Zukunft unausweichlich sein wird und dass ein erfolgreicher klinischer Versuch schnell und leicht zu einem Nutzen für die Gesundheit führt.“

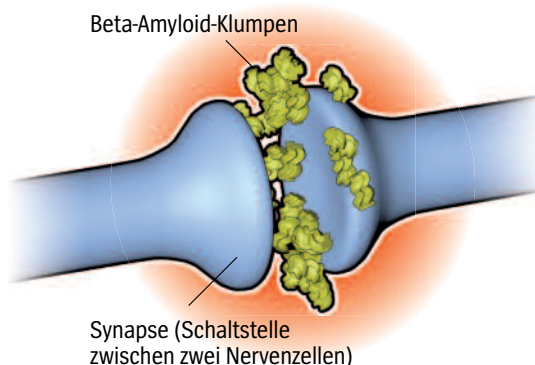
Die Anleger sahen das womöglich ähnlich. Unmittelbar nachdem Biogen und Eli Lilly ihre neuesten Studiendaten veröffentlicht hatten, gaben die Aktienkurse der beiden Firmen nach.

Jörg Blech

Mail: joerg_blech@spiegel.de

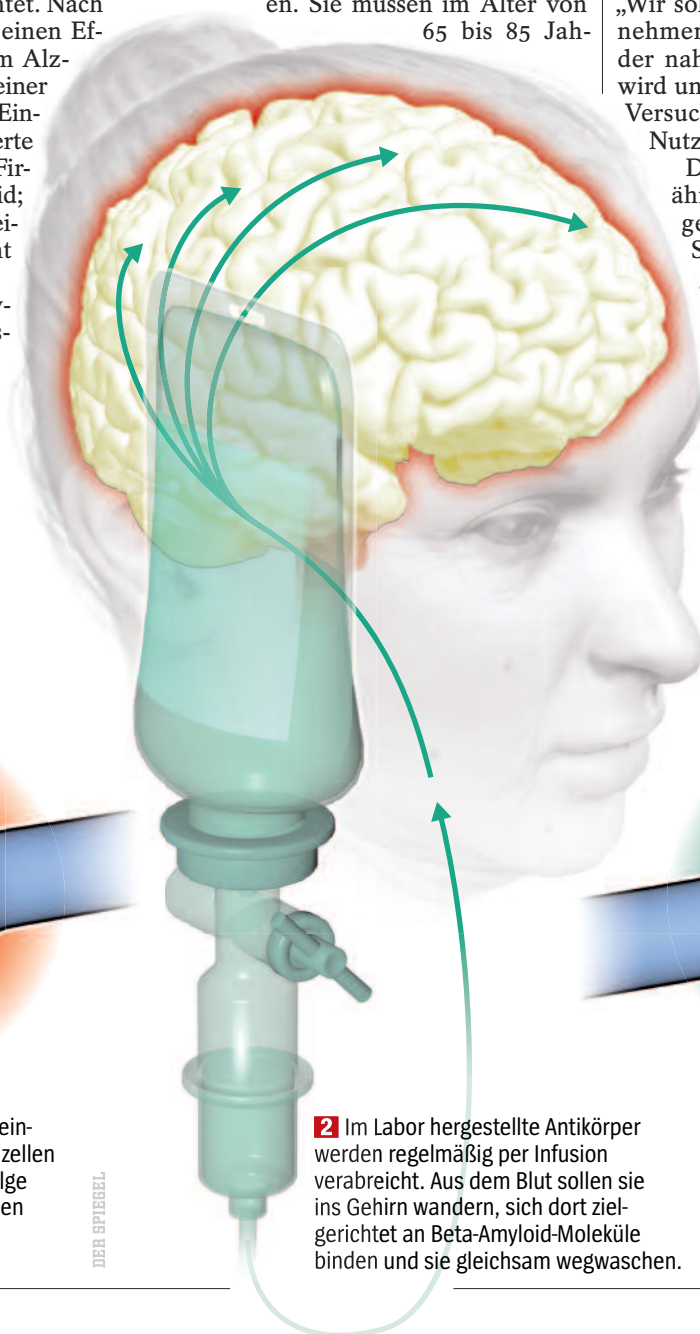
Müllabfuhr fürs Gehirn

Antikörper zur Beseitigung von Alzheimerablagerungen

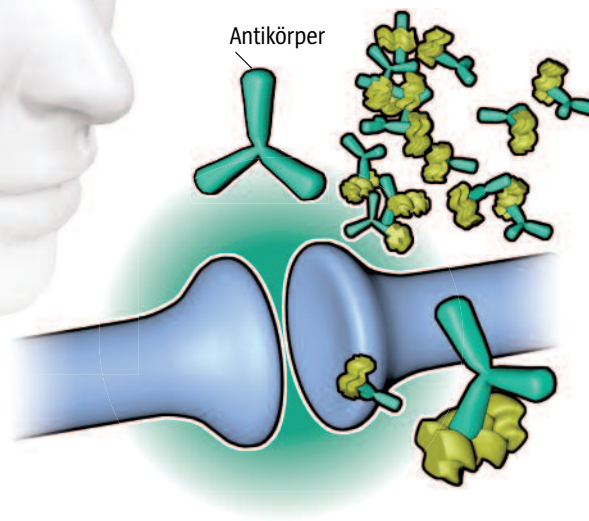


1 Beta-Amyloid, ein bestimmtes Proteinstückchen, kann zwischen den Nervenzellen Klumpen bilden. Einer Hypothese zufolge lassen diese Ablagerungen Nervenzellen absterben und führen zu geistigem Verfall.

DER SPIEGEL



2 Im Labor hergestellte Antikörper werden regelmäßig per Infusion verabreicht. Aus dem Blut sollen sie ins Gehirn wandern, sich dort zielgerichtet an Beta-Amyloid-Moleküle binden und sie gleichsam wegwaschen.



3 Durch die Antikörpertherapie scheint die Amyloid-Belastung zu sinken. Allerdings fehlen noch Beweise, ob dadurch der geistige Verfall verzögert oder gestoppt wird.