



Die AbbVie-Forscher Margot Bakker und Peter Reinhardt beobachten, wie sich Protein-Klumpen entlang der Nervenfortsätze bilden. „Ein Stockprozess wie bei Eiern“, veranschaulicht Reinhardt. BILDER: CALISKAN, ISTOCK

ZUM THEMA

## Der lange Weg zum Wirkstoff

Ludwigshafen. Die Entwicklung eines neuen Medikaments verläuft über viele Stationen und ist ein Prozess aus Hunderten Einzelschritten. Laut dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller dauert es von der Idee bis zur Zulassung in der Regel mehr als 13 Jahre. Weitere Jahre vergehen, bis das Arzneimittel auch für alle Altersgruppen zur Verfügung steht – und bis alle Nebenwirkungen erfasst sind. „In der Präklinischen Phase gehen die Forscher zunächst einer Idee nach. Sie haben sich für eine bislang noch nicht, oder nicht genügend behandelbare Krankheit entschieden und möchten das Medikament hierfür entwickeln“, erklärt Stefan Simianer, Geschäftsführer bei AbbVie Deutschland für den Bereich Forschung und Entwicklung. Pharmaforscher ermitteln einen Angriffspunkt im Krankheitsgeschehen, an der ein Wirkstoff eingreifen könnte: In der Regel ist das ein Molekül, das im Krankheitsprozess eine wichtige Rolle spielt und an dem ein Medikament ansetzen könnte.

### Vergleich mit Placebo

„Dann suchen die Forscher nach Substanzen, also Wirkstoffkandidaten, die die Krankheit möglicherweise lindern oder heilen können“, so Simianer. Roboter durchsuchen mit Hilfe von Künstlicher Intelligenz „Bibliotheken“ mit Millionen von Molekülen, um die passenden Substanzen zu finden. „Aus 5000 bis 10 000 Substanzen, die in den ersten Jahren erforscht und optimiert werden, wird letzten Endes nur ein einziger Wirkstoff herausgefiltert.“

Die Forscher testen in einem nächsten Schritt die besten Substanzen an Zellkulturen und Tieren. Was sich bewährt, wird als Wirkstoff in der Klinischen Entwicklung erprobt: In Phase I mit gesunden erwachsenen Freiwilligen – „hier wird unter anderem der Dosisbereich definiert“. Aus dem Wirkstoff entsteht zum Beispiel eine Tablette, Salbe oder eine Injektionslösung. In Phase II erhalten erwachsene Erkrankte das neue Medikament oder ein Placebo. Die beiden Gruppen werden miteinander verglichen.

### Unbekannte Nebenwirkungen

In Phase III geht es mit vielen kranken Erwachsenen weiter. „Frauen, Männer, unterschiedliche ethnische Gruppen und möglichst alle Altersklassen bekommen das Medikament verabreicht. Die Dosis wird weltweit getestet“, so Simianer. Fachleute prüfen dann die Ergebnisse aller Studien. Wenn alles gut läuft, wird das Medikament zugelassen und kann verordnet werden. „Ist eine Darreichungsform nicht für alle geeignet, wird eine kindgerechte entwickelt.“

Das Medikament wird später darauf untersucht, wie es mit anderen Mitteln zusammenwirkt. Ärzte, Behörden und Hersteller achten darauf, ob unbekanntere Nebenwirkungen auftreten. Wenn ja, ist das Unternehmen dazu verpflichtet in Absprache mit der Bundesoberbehörde einen Rote-Hand-Brief an Ärzte und Apotheker zu versenden. Es wird zurückgerufen, der Vertrieb umgehend gestoppt. „Pharmunternehmen sind Wirtschaftsunternehmen. Aber die Patientensicherheit hat immer höchste Priorität. Natürlich wollen wir auch Geld verdienen, aber vor allem wollen wir den Patienten und Ärzten neue Optionen im Kampf gegen ihre Krankheit geben, das ist aus Sicht der Forscher die Wichtigste“, so Simianer. *mica*

# „Ein Medikament gegen das Vergessen gibt es noch nicht“

Sich nicht mehr erinnern zu können, wer man ist – eine Vorstellung, die auch Margot Bakker und Peter Reinhardt bewegt. Die Mitarbeiter von AbbVie in Ludwigshafen erforschen die Alzheimer-Krankheit.

Von Miray Caliskan

Es geht durch lange Flure, ein Aufzug führt in die untere Etage. Wissenschaftler begrüßen sie mit einem Nicken, die Lichtverhältnisse wechseln. Von dunkel zu hell. Und links um die Ecke stehen sie vor dem mit „Bio II“ beschilderten Labor: Margot Bakker und Peter Reinhardt. Geleitet in weiße Kittel und blaue Einweghandschuhe, verfolgen die Forscher im Pharma-Unternehmen AbbVie seit vielen Jahren, Tag für Tag, dasselbe Ziel: zu begreifen, was die Krankheiten Alzheimer und Parkinson auslöst.

Über das menschliche Hirn weiß die Forschung viel – und doch fast gar nichts. „Was wir wissen, ist, dass unlösliche Proteinablagerungen im Hirn Nervenzellen zerstören, Entzündungen auslösen und damit die Signalübertragung stören können. Bei Alzheimer sind es die beiden Eiweiße Beta Amyloid und Tau, bei Parkinson das Protein Alpha-Synuclein“, erklärt Bakker. „Sie lassen beispielsweise Demenz langsamer fortschreiten, so dass die Patienten ein längeres, qualitativ besseres Leben führen können.“ Auch AbbVie arbeitet an so einem Arzneimittel. Ein weiteres Problem ist, dass die Krankheiten sich im Verborgenen entwickeln: „Bis heute ist es nicht klar, wie genau die Proteinablagerungen die Symptome auslösen. Und sie treten auch erst auf, wenn die Erkrankung bereits fortgeschritten ist. Deshalb ist es umso wichtiger, die Patienten so früh wie möglich zu identifizieren“, so Bakker. Mit sogenannten Biomarkern

wirrt, leiden unter Stimmungsschwankungen, sie vergessen – bis sie nicht mehr wissen, wie sie heißen. Bis 2050, davon gehen Forscher aus, wird jeder Dritte im Seniorenalter an Demenz leiden. Mit Parkinson leben bundesweit etwa 250 000 bis 300 000 Menschen. Die Muskeln werden starr, aufrecht zu stehen oder zu sitzen, fällt dem Patienten schwer. Die Bewegungen werden immer langsamer, das unaufhörliche Zittern beginnt.

### Bis 2050 könnte jeder dritte Senior in Deutschland an Demenz leiden

„Auf dem Markt gibt es eine Handvoll Medikamente, die Alzheimer und Parkinson nicht ursächlich aufhalten oder heilen, sondern die Symptome verringern können“, erklärt Bakker. „Sie lassen beispielsweise Demenz langsamer fortschreiten, so dass die Patienten ein längeres, qualitativ besseres Leben führen können.“ Auch AbbVie arbeitet an so einem Arzneimittel. Ein weiteres Problem ist, dass die Krankheiten sich im Verborgenen entwickeln: „Bis heute ist es nicht klar, wie genau die Proteinablagerungen die Symptome auslösen. Und sie treten auch erst auf, wenn die Erkrankung bereits fortgeschritten ist. Deshalb ist es umso wichtiger, die Patienten so früh wie möglich zu identifizieren“, so Bakker. Mit sogenannten Biomarkern

kern zum Beispiel – messbare biologische Faktoren also, die wertvolle Informationen zur Frühdiagnostik und Vorsorge enthalten können. Forscher untersuchen Moleküle aus dem Hirn- oder Nervenwasser auf bestimmte Anzeichen. „Später gelingt es uns hoffentlich mit Blut“, so die Forscherin. Wenn sich die Konzentration des Tau-Proteins zum Beispiel innerhalb von fünf bis zehn Jahren signifikant verändert, kann das auf das Absterben von Nervenzellen hinweisen. „Wir müssen so viel wie möglich über die Erkrankungen lernen, um die Erfolgchancen der Medikamentenentwicklung zu erhöhen“, betont Bakker.

Lange Zeit haben wissenschaftliche Gruppen hauptsächlich unabhängig voneinander geforscht. „Mittlerweile haben wir uns mit kleinen und großen Unternehmen, mit Hochschulen und Forschungseinrichtungen – so auch mit dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen – zusammenschlossen, um so viel Wissen wie nur möglich zu bündeln.“ Es werden Daten ausgetauscht, Erkenntnisse werden verglichen. Dementsprechend viele Einblicke haben die Wissenschaftler vor allem in den vergangenen Jahren gewinnen können.

### Komplex und zugleich faszinierend

Doch wie gehen die Wissenschaftler damit um? Krankheiten zu erforschen, die Millionen von Menschen weltweit betreffen, doch die keiner gänzlich versteht. Wo fängt man an, wo hört man auf? „Es ist komplex,

das stimmt. Unser Gehirn ist ein faszinierendes Organ. Es ist in hohem Maße plastisch, also in der Lage sich zu verändern, deshalb auch erste krankhafte Veränderungen abzumildern und zu kompensieren“, erklärt Reinhardt, der seit mehr als vier Jahren bei AbbVie forscht. „Bei Alzheimer und Parkinson versuchen wir gewissermaßen die Ursache für einen Unfall herauszufinden, nachdem er passiert ist.“ Die Symptome von Parkinson wurden erstmals vor mehr als 200 Jahren beschrieben, von Alzheimer vor mehr als 100. „Seither hat sich in der Forschung viel getan, aber leider gibt es noch kein Medikament gegen das Vergessen, geschweige denn, diese Krankheit gänzlich zu heilen.“

### Bis zu 20 Jahre im Gehirn

Dennoch habe man so Einiges erfahren: So schlummere Alzheimer vermutlich bis zu 20 Jahre im Gehirn, bevor sich die Krankheit bemerkbar macht. „Deshalb versuchen wir Patienten über mehrere Jahrzehnte zu untersuchen, so dass ganz früh schon Änderungen gemessen werden und man eingreifen kann“, so Bakker. Auch wisse man heute, dass Faktoren wie Umwelt und Genetik beim Ausbruch der neurodegenerativen Krankheiten eine maßgebliche Rolle spielen.

Die AbbVie-Forscher sind einen Schritt weitergegangen: Sie erzeugen die Erkrankungen in der Kulturschale. Einem Spender werden „mit einem kleinen Pieks“ zum Beispiel Bindegewebs-

zellen aus der Haut entnommen. „Und diese Körperzellen können wir dann in sogenannte pluripotente Alleskönner-Stammzellen verwandeln, aus denen wir unter anderem Nervenzellen züchten“, erklärt Reinhardt. Diese Reprogrammierung dauere etwa ein bis drei Monate, danach sind die Stammzellen theoretisch unendlich vermehrbar.

„Die gesunde Nervenzelle können wir im nächsten Schritt krank machen. Mit einer Genschere verändern wir beispielsweise das Tau-Protein und können so immer weiter experimentieren.“ Kranke Zellen werden mit gesunden verglichen, die Proteine, die sich entlang der Nervenfortsätze ablagern, unter Mikroskopen beobachtet und mögliche Therapien in der Schale getestet. „Das ultimative Ziel ist es, herauszufinden, wie man Eiweißklumpen vorbeugen oder wieder entfernen kann, nachdem sie entstanden sind. Aber davon sind wir leider noch ein ganzes Stück entfernt.“



**Kosten:** Nach der Zulassung wird untersucht, ob ein Arzneimittel einen neuartigen Nutzen aufweist – dann wird verhandelt

## „Goldstandard“ entscheidet über den Preis

Ludwigshafen. Ein neues Medikament steht zunächst unter Patentschutz, der Hersteller kann den Preis im ersten Jahr nach der Zulassung selbst festlegen. Mit dem Markteintritt muss das Unternehmen ein Dossier beim höchsten Gremium der gemeinsamen Selbstverwaltung im Gesundheitswesen Deutschlands einreichen – dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) – um den Zusatznutzen zu belegen. „Im Rahmen dieses AMNOG-Verfahrens muss bewiesen werden, dass das

Arzneimittel besser ist als der ‚Goldstandard‘ in der Versorgung. Also besser als Medikamente, die schon zur Verfügung stehen“, erklärt Philipp Huwe, Direktor Government Affairs (Politische Interessenvertretung) bei AbbVie Deutschland. Einfach erklärt beauftragt der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), den Zusatznutzen zu ermitteln. „Das Medikament wird dabei mit ähnlichen Therapien verglichen. Wenn der G-BA entscheidet,

dass es keinen Zusatznutzen gibt, darf das Produkt nicht teurer sein als der ‚Goldstandard‘“, so Huwe.

Für Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen wird der Preis ausgehandelt. Der Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verhandelt mit dem pharmazeutischen Hersteller über einen Erstattungsbetrag, der dem „Wert“ des Medikaments entsprechen soll. „Das ist es durchaus normal, dass es fünf bis 30 Prozent weniger kostet, als bei Markteintritt.“ Können sich die bei-

den nicht einigen, entscheidet eine Schiedsstelle über den Preis. „Und wenn der Hersteller dies nicht akzeptiert, kann er das Produkt im deutschen Markt außer Vertrieb setzen.“ Je größer also der Nutzen eines Medikaments, desto höher ist sein Preis. Anders ist es bei der Anzahl der zu behandelnden Patienten: Je kleiner die Zahl, desto höher der Preis. Huwe: „Während früher für viele Patienten geforscht wurde, werden nun Wirkstoffe für spezielle Krankheiten, die nicht gut therapierbar

sind, gesucht.“ Medikamente für Volkskrankheiten wie Diabetes würden heute nicht viel kosten, weil es viele Generika („Nachahmerprodukte“) gibt. „Jetzt versucht man aber Therapien für beispielsweise Unterformen von Leukämie zu finden, wovon ‚nur‘ einige Hundert Patienten profitieren. Aber die Medikamentenentwicklung und die Kosten, die dabei entstehen, bleiben gleich. Weshalb man gerade wo das Patent noch läuft versucht, die Kosten wieder reinzubekommen.“ *mica*